

Современная диагностика эндокринной патологии при беременности

(клиническая лекция)

Т.Г. Романенко, О.И. Чайка

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Частота заболеваемости сахарным диабетом (СД) и возникновение патологии щитовидной железы (ЩЖ) при беременности продолжает увеличиваться. Распространенность всех форм СД у беременных достигает 3,5%. Распространенность гестационного СД – ГСД (от 1% до 14%, составляя в среднем 7%) и патологии щитовидной железы (ПЩЖ) во время беременности во всем мире неуклонно растет и в общей популяции разных стран варьирует. Указанные вариации ГСД обусловлены различиями в способах его диагностики и напрямую связаны с распространенностью СД 2-го типа в отдельных этнических группах. Рост ПЩЖ у беременных неблагоприятно отражается на состоянии плода и новорожденного. Так, гипотиреоз среди беременных женщин составляет 2%, гипертиреоз – 1–2 случая на 1000 женщин, диффузный токсический зоб (ДТЗ) у 0,05–3% случаев. Предгестационный СД составляет 0,3–0,5%, тип 1 (0,8–0,85), тип 2 (0,15–0,2) [1–4].

Поэтому поиск оптимальных подходов для ранней диагностики и терапии повышает медицинскую и экономическую эффективность ведения беременных, является одной из основных задач современного акушерства. Решение этой задачи возможно путем внедрения в практику врача акушера-гинеколога скрининга на выявление данной патологии. За последние годы разработаны и внедрены программы диагностики патологии ЩЖ и выявления СД при беременности.

ПАТОЛОГИЯ ЩЖ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Тиреоидная патология в среднем у 17% женщин до наступления беременности приводит к нарушениям менструального цикла, снижению фертильности, развитию синдрома гиперпролактинемического гипогонадизма (параллельно с дефицитом йода увеличивается продукция тиреолиберина и пролактина, что приводит к гипогонадизму). Наличие патологии ЩЖ при беременности часто приводит к невынашиванию, угрозе прерывания беременности, раннему токсикозу, преэклампсии развивается у 54,5% беременных, внутриутробный дистресс плода, гипотрофия плода – 22,7%, возникают аномалии родовой деятельности, такие, как дискоординированная родовая деятельность у 35,2%, слабость родовой деятельности, преждевременные роды у 18,2% случаев [1, 2].

Довольно часто возникают аномалии развития плода у матерей с заболеваниями ЩЖ и составляют 18–25%. Часто наблюдаются поражения ЦНС (гидроцефалия, микроцефалия, функциональные и поведенческие нарушения) и эндокринной системы (врожденный гипотиреоз, тиреотоксикоз) [2, 5].

ДТЗ при беременности возникает в 0,05–3% случаев. Это аутоиммунное заболевание, которое обусловлено излишней секрецией тиреоидных гормонов и диффузным увеличением ЩЖ [6].

Диагноз ДТЗ подтверждается соответствующей клинической картиной, УЗИ ЩЖ (диффузное увеличение органа), высоким уровнем в крови свободных Т3 и Т4, наличием в крови тиреостимулирующих иммуноглобулинов. Заболевание беременных ДТЗ отрицательно влияет на течение беременности и на рост и развитие плода: повышается риск мертворождения, наступления преждевременных родов и развития преэклампсии; увеличивается неонатальная смертность и вероятность рождения ребенка с

низкой массой тела, повышенный риск врожденных пороков развития плода [1, 2, 5, 7]. Возможно развитие внутриутробного тиреотоксикоза после 22–25-й недели гестации, в связи с тем, что в этот период функция зрелой ЩЖ плода стимулируется большим количеством тиреостимулирующих иммуноглобулинов из крови матери. Фетальный тиреотоксикоз диагностируется на основе увеличения частоты сердечных сокращений плода (более 160 в 1 мин), повышения уровня тиреоидных гормонов в амниотической жидкости, наличие зоба у плода при УЗИ [8, 9].

Отсутствие адекватного лечения тиреотоксикоза, развитие заболевания до 20-летнего возраста, длительность заболевания более 10 лет, наличие его при сроке беременности свыше 30 нед гестации – все эти факторы являются основными факторами риска рождения детей с малой массой тела. У детей от матерей с нелеченым тиреотоксикозом отмечено увеличение частоты развития неонатального тиреотоксикоза, который клинически проявляется тахикардией, задержкой роста, увеличением костного возраста, зобом, преждевременным краниотенозом. Компенсация тиреотоксикоза у будущей матери на любых этапах беременности является необходимым условием благоприятного завершения беременности как для матери, так и для плода. Диффузный токсический зоб в некоторых случаях имеет тенденцию к спонтанной ремиссии при беременности, что обусловлено иммуносупрессорным действием беременности. При тяжелых формах тиреотоксикоза беременность противопоказана [8–10].

Не менее актуальной проблемой считается наличие у беременной первичного гипотиреоза, причинами которого чаще является аутоиммунный тиреоидит и состояние после резекции ЩЖ по поводу ДТЗ или эутиреоидного узлового зоба. Гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным тиреоидитом, обычно выявляется и компенсируется до беременности, хотя нередко диагностируется при беременности [10, 11].

Вследствие иммуносупрессорного действия беременности возможна ремиссия аутоиммунного тиреоидита на этот период и рецидив после родов. Некомпенсированный гипотиреоз в период беременности оказывает негативное влияние на организм женщины и плода. Возможно развитие таких осложнений беременности, как анемия, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, послеродовые кровотечения, нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Поскольку существует трансплацентарный перенос к плоду блокирующих антител к рецепторам тиреотропного гормона, развивается фетальный и неонатальный гипотиреоз [11, 12].

Фетальный гипотиреоз проявляется внутриутробной задержкой роста, брадикардией, запоздалым появлением ядер окостенения, нарушаются процессы развития ЦНС плода [11].

Неонатальный гипотиреоз длится 1–4 мес, соответствует периоду полувыведения материнских антител к ЩЖ плода. Признаками неонатального гипотиреоза являются перенесенная беременность (более 42 нед), большая масса плода при рождении (более 4 кг), макроглоссия, периферический цианоз, отеки, затрудненное дыхание, грубый тембр голоса во время плача и крика, сонливость, сниженная активность, гипотермия, сухость кожи, пониженное содержание тиреоидных гормонов в крови новорожденного [6, 8–10].

Существует патология ЩЖ, которая не зависит от йодного обеспечения и составляет всего 5% – это послеродовой тиреоидит. Окончательно этиология возникновения данного состояния не выяснена. Однако к факторам риска относят наличие аутоантител к ткани ЩЖ, наличие HbA-маркеров и лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ, запоздалое уменьшение иммунной супрессии, снижение активности тироцитов [13].

При диагностике и изучении патологии ЩЖ во время беременности возникают определенные трудности, которые связаны с изменениями метаболизма тиреоидных гормонов при беременности и динамическим взаимодействием гипофизарно-тиреоидных систем матери и плода.

Не существует единого мнения относительно рекомендации доз как для заместительной терапии при патологии ЩЖ во время беременности, так и по применению препаратов йода. Недостаточно изученным остается вопрос о возможном повреждающем влиянии антитиреоидных аутоантител на ЩЖ плода и новорожденного. По некоторым данным, антитела к ТПО, проникая через плаценту, могут вызвать гипотиреоз ЩЖ, по другим – транзиторную гипертироксемию [6, 9, 10, 12, 13].

Лабораторные исследования в диагностике тиреоидной патологии

Основными методами лабораторной диагностики патологии ЩЖ, без которых невозможно представить работу современного врача, являются способы, направленные на определение концентрации гормонов, антител и других биологически активных субстанций, преимущественно в сыворотке крови. Уровни тиреоидных гормонов изучают с помощью различных современных методов: неизотопные методы; иммуноферментный анализ – ИФА, или ELISA, – от англ. *enzymelinked immunosorbent assay*; флуоресцентный анализ; хемилуминесцентный анализ – CIA – от англ. *chemiluminescent immune assay* – хемилуминесцентный иммунный анализ, ICMA – от англ. *immuno-chemiluminometric assay* – иммунохемилуминометрический анализ; радиоизотопные методы; радиоиммунный анализ – РИА, или RIA, – от англ. *radioimmune assay*; иммунорадиометрический анализ – ИРМА, или IRMA, – от англ. *immuno radiometric assay* [6, 14].

Оценка функции ЩЖ на основании лабораторных данных

Функциональное состояние ЩЖ обязательно оценивают по уровню гормона гипофиза – ТТГ, но наиболее достоверную информацию получают при одновременном определении ТТГ, fT4 и FT3. В настоящее время не рекомендуют использовать в диагностике уровни общих Т3 и Т4 в связи с низкой информативностью и большими погрешностями, учитывая зависимость их уровней от определенных факторов (циркулирующих белков, приема препаратов и т.д.). С целью исследования иммуногенности ЩЖ изучают спектр антител к различным субстанциям железы [6, 7, 8, 11, 14].

Повышение уровня ТТГ можно наблюдать при развитии опухолей непосредственно в гипофизе – тиротропиноме или аденоме гипофиза, базофильной аденоме. Тогда, кроме ТТГ, уровень которого в данном случае повышенный, обязательно определяют уровни fT4 и FT3. Ошибки в определении концентрации ТТГ могут быть связаны с наличием аденомы гипофиза и приемом медикаментов – гепарина, допамина, глюкокортикоидов, которые ингибируют его, средств для лечения гиперпролактинемии (метерголин, перибидил, бромокриптин), мочегонных средств (способствуют повышению уровня ТТГ), L-тироксина (при некорректном приеме одновременно увеличиваются концентрации в крови ТТГ и fT4). У беременных повышается синтез эстрогенов, что может сопровождаться повышением концентрации ТТГ примерно у 20% женщин в течение I триместра. Одновременно

у других женщин может наблюдаться снижение уровня ТТГ, обусловленное повышением уровня хорионического гонадотропина (который достигает пика к 10–12-й неделе беременности), что в 2% дает клинику «транзиторного гестационного тиреотоксикоза», который характеризуется легкими проявлениями избытка тиреоидных гормонов и неукротимой рвотой в течение I триместра беременности. Контроль ТТГ у беременных, получающих заместительную терапию тироксином или имеющих патологию ЩЖ, должен осуществляться каждые 2–3 мес [6, 8, 12, 14].

Особое место в диагностике патологии ЩЖ занимает вопрос определения нормального уровня ТТГ. Большая часть лабораторий считают нормой диапазон от 0,3–0,5 мМЕ/л до 3,5–4,5 мМЕ/л, иногда до 8,6 мМЕ/л. Последнее объясняется тем, что ранее в нормальный диапазон уровней гормона попадали пациенты с невыявленной (субклинической) патологией ЩЖ, а это искажало истинную калибровочную кривую. Интересно соотношение выявленных уровней тиреоидных антител у больных с различной концентрацией ТТГ. Так, американское исследование NHANES показало, что при уровне ТТГ – 1 мМЕ/л повышения тиреоидных антител оказывается у 5% пациентов, при 2 мМЕ/л – в 30%, а при 4 мМЕ/л – в 85%, практически у всех – при концентрации ТТГ более 10 мМЕ/л. Таким образом, большинство (>95%) здоровых еутиреоидных людей имеют уровень ТТГ меньше 2,5 мМЕ/л. Поэтому, в специальной директиве Американской ассоциации клинических биохимиков (NACB) врачам рекомендуется придерживаться диапазона ТТГ 0,4–2,5 мМЕ/л в диагностике функциональных нарушений [6, 14–17].

Дополнительным исследованием, которое позволяет уточнить результаты определения функции ЩЖ, является вычисление индекса свободного тироксина (ФТИ) – отношение fT4 и FT3. Этот тест позволяет косвенно судить о концентрации белков, связывающих гормоны ЩЖ. ФТИ вычисляют по формуле: $FTI = T4 \times T3 RU / 100$, где T3 RU – поглощение FT3 сорбентом. Однако ФТИ и индекс FT3 не является показателями, полностью аналогичными определению собственно свободных гормонов, и не могут заменить прямое исследование концентрации гормонов ЩЖ в сыворотке крови, как и ТСГ [6, 14].

Гормоны ЩЖ плохо растворяются в воде, в циркулирующей крови 99,98% из них находятся в связанном с транспортными белками неактивном состоянии. Главным белком (60–75%) является ТСГ – гликопротеид, синтезируемый в печени, состоящий из 395 аминокислотных остатков. Нормальная серологическая концентрация ТСГ для взрослых составляет 1,1–2,1 мг/дл. Два других носителя тиреоидных гормонов – транстиренин (или преальбумин), который связывает 15–30% тиреоидных гормонов, и «иной» белок – 10%. Эти белки-переносчики позволяют создавать стабильный уровень (пул) гормонов ЩЖ в крови. Уровень ТСГ является изменчивым и зависит от многих факторов, влияющих на активность тиреоидных гормонов [6, 7, 12].

Тиреоглобулин (ТГ) – водорастворимый гликопротеид коллоида ЩЖ, содержащий йод. ТГ является белковой матрицей, в которой синтезируются тиреоидные гормоны. Примерно 70% ТГ состоит из одинаковых субъединиц, остальные 30% структурно гомологичны ацетилхолинэстеразе, что имеет важное значение для секреции Т3 и Т4. В норме ЩЖ в небольшом количестве выделяет ТГ в кровь, а его содержание в сыворотке крови может повышаться при многих заболеваниях ЩЖ, а также в ближайшие сроки после ее хирургического лечения. Так, уровень ТГ может быть повышен при ДТЗ, эутиреоидном диффузном нетоксичном зобе (ДНЗ). В то же время, уровень ТГ увеличивается при дифференцированном раке ЩЖ. Поэтому выявление его уровня является малоинформативным методом прогнозирования течения доброкаче-

ственных и злокачественных заболеваний. Определение количества ТГ в крови также не имеет смысла в ближайшие 2–3 нед после проведения тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) ЩЖ [6, 11, 16, 18].

Кроме уровней тиреоидных гормонов, важное клиническое значение в диагностике аутоиммунной патологии ЩЖ имеет определение в сыворотке крови концентраций других биологически активных веществ, характеризующих ее состояние. Увеличение концентрации тиреоидных антител (IgG, IgA или IgM) сопровождается аутоиммунными реакциями с повреждением тканей ЩЖ, что характерно для таких заболеваний, как ДТЗ и т.п. Чаще, согласно с современными стандартами диагностики, исследуют уровни АТТГ, АТПО, АТ-рТТГ [7, 12, 16].

Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТПО). Пероксидаза ЩЖ – фермент, катализирующий йодирование аминокислоты тирозина к образованию активных форм йода и окислительное взаимодействие двух остатков дийодтирозина с ТГ. АТПО – это показатель агрессии иммунной системы по отношению к собственному организму. Концентрация АТПО может увеличиваться при других аутоиммунных заболеваниях, таких как синдром Шегрена, волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунные анеми, но уровень АТПО всегда ниже 100 МЕ. Антитела к ТГ относятся к IgG и реже к IgA и IgM. Небольшие количества ТГ поступают в кровь во время секреции тиреоидных гормонов, поэтому низкие концентрации АТТГ выявляют примерно у 10% здоровых лиц. Высокие титры АТТГ наблюдают у пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ, нормальное содержание в сыворотке крови составляет от 10 до 100 условных единиц. Клиническая роль исследования концентрации АТТГ заключается в том, что титр этих антител возрастает с прогрессированием воспалительной инфильтрации ткани ЩЖ лимфоцитами. Для верификации диагноза ХАТ титр АТТГ должен быть больше по крайней мере за 100 условных единиц. Уровень АТТГ-маркер у пациентов с дифференцированным раком ЩЖ при наличии регионарных метастазов, многоузловым зобом, тиреотоксической аденомой, поскольку сама опухоль может усиливать продукцию этих антител. Увеличение АТТГ нивелирует информативность исследования ТГ у этой группы больных [6, 14, 16].

Антитела к рецепторам тиреотропного гормона. Рецептор ТТГ является гликопротеином и локализуется на мембране тиреоидных клеток. ТТГ, который связывается с рецептором, активирует аденилатциклазу внутриклеточных мембран. Основные показания для определения уровня АТ-рТТГ: дифференциальная диагностика причин тиреотоксикоза, наличие тиреотоксикоза у беременных, состояния ремиссии гипертиреоза, неонатального гипертиреоза, планирование беременности – с целью выбора оптимальной тактики ведения пациентов с гипертиреозом, для прогнозирования сроков и длительности консервативной терапии [6, 11, 12].

Антитела к микросомальной фракции тироцитов (АМСт, антимикросомальные антитела). АМСт являются определяющим фактором при аутоиммунном тиреоидите Хашимото. Это хронический воспалительный процесс аутоиммунного генеза. Диагностическим критерием является определение в крови антител к микросомальной фракции фолликулярного эпителия. Они выявляются у 95% больных тиреоидитом Хашимото. АМСт также с высокой частотой (до 70% и выше) обнаруживается у больных ДТЗ. У больных многоузловым зобом, тиреоидным зобом, который сам по себе не рассматривается как аутоиммунное заболевание, присутствие в крови АМСт (но не антител к тиреоглобулину) указывает на лимфоидную инфильтрацию околоузловой тиреоидной ткани или фокальный тиреоидит. Эти данные демонстрируют прогностическое значение АМСт и необходимость их определения при любом заболевании ЩЖ. Основными

показаниями к определению АМСт являются: диагностика заболеваний ЩЖ; выявление риска развития аутоиммунной патологии ЩЖ; скрининговые исследования при нетиреоидной аутоиммунной патологии. СД, полиэндокринном синдроме; скрининг в I триместре беременности для выявления риска тиреоидных дисфункций во время беременности и развития послеродовых тиреоидитов, выявления риска неонатального гипотиреоза; выявление факторов риска невынашивания плода [6, 8, 10, 14].

Диагностическая роль определения ТГ на фоне йодного дефицита. ТГ – белок, который вырабатывается в ЩЖ и поступает в небольшом количестве в кровь всех здоровых лиц. Однако при развитии зоба или при наличии йодного дефицита его количество в крови значительно возрастает. ТГ является достаточно чувствительным маркером к мочевиной концентрации йода и, по данным ВОЗ/ЮНИСЕФ 2007 года, может быть использован для индивидуального контроля улучшения обеспечения йодом ЩЖ [6, 14, 18].

СД И БЕРЕМЕННОСТЬ

СД – группа метаболических заболеваний, характеризующихся развитием стойкой гипергликемии вследствие дефекта секреции инсулина, дефекта действия инсулина или обоих этих факторов (ВОЗ, 1999).

ГСД – гипергликемия, относящаяся к категориям «сахарный диабет» или «нарушенная толерантность к глюкозе», возникшая или впервые выявленная во время беременности, причем не исключается возможность того, что нарушение углеводного обмена могло предшествовать беременности, но оно не было установлено [3, 4].

Распространенность ГСД может варьировать, как указано выше, что зависит от анализируемой популяции женщин и частоты применения орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), применяемого для диагностики заболевания.

В 2006 г. в Украине введен перинатальный мониторинг СД (приказ МЗ Украины № 67 от 13.02.2006 г.).

Классификация

В настоящее время принята так называемая этиологическая классификация СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999 г.).

СД 1-го типа – развивается вследствие деструкции β-клеток, обычно приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности. Выделяют аутоиммунный и идиопатический СД 1-го типа.

СД 2-го типа (возможны варианты: от преимущественной резистентности к инсулину с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественного секреторного дефекта с инсулиновой резистентностью или без нее).

Другие специфические типы СД:

- генетические дефекты β-клеточной функции;
- генетические дефекты в действии инсулина;
- болезни экзокринной части поджелудочной железы;
- эндокринопатии;
- СД, индуцированный лекарственными средствами;
- инфекции;
- необычные формы иммуноопосредованного СД;
- другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД.

ГСД. Нарушения углеводного обмена, встречающиеся во время беременности, делятся на две большие группы: **предгестационный СД** и собственно **ГСД**.

Согласно этиологической классификации СД первую группу составляют случаи СД 1-го и 2-го типа, а также другие типы СД, выявленные до наступления беременности. Вторую группу – случаи СД, выявленные во время беременности [4, 19].

Патогенез ГСД. Во время беременности по мере созревания плаценты постепенно нарастает инсулинорезистентность. Основную роль в этом процессе играют фетоплацент-

тарные гормоны (плацентарный лактоген и прогестерон) и гормоны матери (кортизол, эстрогены, пролактин), концентрация которых в крови также возрастает с увеличением сроков беременности. Этот процесс компенсируется повышением продукции и снижением клиренса эндогенного инсулина матери. Инсулинорезистентность усугубляется увеличением калорийности потребляемой матерью пищи, снижением физической активности и увеличением массы тела. При наличии эндогенных факторов, таких, как наследственная предрасположенность к СД 2-го типа, ожирение и т.д., секреция инсулина становится недостаточной для преодоления инсулинорезистентности, что и приводит к появлению гипергликемии. Патогенез СД 1-го типа, других типов СД, которые могут впервые дебютировать во время беременности и также относятся к категории ГСД, ничем не отличается от такового у небеременных [3, 19].

Факторы риска развития ГСД.

Можно выделить следующие группы риска высокий риск (два и более признаков):

- СД у ближайших родственников;
- избыточная масса тела/ожирение;
- нарушение углеводного обмена в анамнезе (ГСД, НТГ, НГН);

– глюкозурия при данной беременности;

средний риск:

- наличие одного и более факторов риска;

низкий риск:

- отсутствие всех из вышеперечисленных факторов риска.

Диагностика ГСД (рекомендации IDF, 2009 г.)

У женщин с высоким риском развития ГСД при наличии двух и более из вышеперечисленных признаков (СД у ближайших родственников, ожирение, нарушение углеводного обмена в анамнезе, глюкозурия) при первом обращении проводится ОГТТ с 75 г глюкозы. Если ГСД не выявляется, то тест повторяется между 26-й и 28-й неделями беременности. Всем женщинам со средним риском развития ГСД оральный тест с 75 г глюкозы проводится между 24-й и 28-й неделями беременности [3, 19, 20].

Скрининг ГСД, основанный на измерении уровня глюкозы в венозной плазме натощак, уровня гликемии в любое время суток, глюкозурии в целом не оправдан. Однако в клинической практике это случается, особенно при очередном обращении беременной в женскую консультацию.

Вызывают опасение гликемия в цельной капиллярной крови натощак от 4,8 до 6,0 ммоль/л и гликемия в плазме венозной крови от 5,3 до 6,9 ммоль/л. При сомнительных результатах проводится ОГТТ с 75 г глюкозы [20, 21].

Методика проведения ОГТТ с 75 г глюкозы. До проведения теста пациентка в течение трех дней должна находиться на обычной диете, богатой углеводами (более 150 г углеводов в день) и придерживаться обычной для себя физической активности. Последние исследования показывают, что вечером перед проведением теста следует принять пищу, содержащую 30–50 г углеводов. ОГТТ необходимо проводить утром после ночного голодания в течение 8–14 ч, во время которого можно пить только воду. Во время проведения теста не разрешается курить, ходить. Необходимо учитывать все факторы, которые могут повлиять на результаты теста. Так, например, некоторые лекарственные препараты (глюкокортикоиды и токолитики), а также интеркуррентные инфекции могут снижать толерантность к углеводам. После забора первой пробы плазмы венозной крови натощак уровень гликемии измеряется немедленно, так как при получении результатов, характерных для диагноза ГСД, тест прекращается. При выявлении нормогликемии или нарушенной гликемии натощак пациентка в течение 5 мин должна выпить раствор, приготовленный из 75 г глюкозы в виде сухого вещества и 250–300 мл воды. Начало

приема раствора глюкозы считается началом теста. Через 2 ч проводится повторный забор проб плазмы венозной крови. При исследовании уровня гликемии в венозной плазме пробы крови берутся в пробирку с флюоридом натрия (6 мг на 1 мл цельной крови) и немедленно центрифугируются для избежания спонтанного гликолиза. Известно, что даже при наличии консервантов уровень гликемии в цельной крови при комнатной температуре может снизиться на 10% и более. Если сразу после центрифугирования не проводится определение гликемии, то плазму следует заморозить. У пациентов с нормальным гематокритом концентрация глюкозы в цельной крови почти на 15% ниже, чем в плазме, а в артериальной крови – на 7% выше, чем в плазме. Беременным, у которых показатели гликемии по рекомендациям ВОЗ соответствуют критериям диагностики СД или нарушенной толерантности к глюкозе, устанавливают диагноз ГСД. Всем беременным с НГН рекомендуется проведение ОГТТ с 75 г глюкозы. Если результаты исследования соответствуют норме, то повторно тест обязательно проводится на 24–28-й неделях беременности. На более ранних сроках ГСД часто не выявляется, а установление диагноза после 28 нед не всегда предотвращает развитие диабетической фетопатии. Всем женщинам, имеющим факторы риска развития ГСД, даже при нормогликемии, проводится ОГТТ с 75 г глюкозы. Случайное определение уровня гликемии 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) в цельной капиллярной крови или в плазме венозной крови в течение дня, или гликемия натощак 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) в плазме венозной крови и 6,0 ммоль/л в цельной капиллярной крови достаточно для диагностики ГСД и не требует дальнейшего подтверждения. Измерение уровня гликемии проводится в лаборатории с помощью ферментных методов (глюкозооксидазного, тексокиназного или глюкозодегидрогеназного). Средства самоконтроля не используются для скрининга и диагностики ГСД.

Глюкозурия не является диагностическим критерием ГСД, так как у многих беременных несколько раз в течение дня может появляться глюкозурия. Это связано с повышением скорости клубочковой фильтрации, снижением почечного порога для глюкозы и канальцевой реабсорбции глюкозы во время беременности. Однако наличие глюкозурии требует измерения уровня гликемии и при наличии факторов риска проведение ОГТТ с 75 г глюкозы [20–22].

Достаточно ли измерения глюкозы в крови для эффективной диагностики СД и мониторинга его терапии?

Измерение глюкозы в крови оценивает текущий (сиюминутный) уровень глюкозы, который может зависеть:

- 1) от приема (или не приема) пищи;
- 2) от состава пищи;
- 3) от физических нагрузок и их интенсивности;
- 4) от эмоционального состояния пациента
- 5) от времени суток и даже от погодных условий.

Ценность определения гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в том, что он характеризует средний уровень глюкозы в крови на протяжении длительного промежутка времени, то есть действительно степень компенсации СД на протяжении последних 1–2 мес.

Определение HbA1c незаменимо для женщин, больных СД, как при планировании беременности, так и во время ее течения. Установлено, что повышенный уровень HbA1c на протяжении 6 мес до зачатия и в течение I триместра беременности коррелирует с ее неблагоприятным течением. Жесткий контроль уровня гликемии позволяет снизить частоту негативных исходов беременности и вероятность пороков развития плода [4, 20–23].

Гликозилированный (или гликированный) гемоглобин (HbA1c) образуется в результате медленной, неферментативной (неэнзиматической) реакции между гемоглобином А, содержащимся в эритроцитах, и глюкозой сыворотки крови.

Скорость гликозилирования гемоглобина (и, следовательно, его концентрация) определяется средним уровнем глюкозы, который существует на протяжении

жизни эритроцита. Эритроциты, циркулирующие в крови, имеют разный возраст, поэтому для усредненной характеристики уровня связанной с ними глюкозы ориентируются на полупериод жизни эритроцитов – 60 сут.

Виды гликозилированного гемоглобина: HbA1a, HbA1b, HbA1c, но только вариант HbA1c количественно преобладает и дает более тесную корреляцию со степенью выраженности СД [3, 23].

Полагается, что критерии диагностики СД и уровней его компенсации, соответствующие рекомендациям ВОЗ (2002 г.), необходимо и дальше «ужесточать». Это обусловлено исследованиями последних лет, которые показали, что частота, время развития поздних сосудистых осложнений СД и скорость их прогрессирования имеют прямую корреляцию со степенью компенсации СД, о которой уверенно можно судить только на основании измерений уровней HbA1c. Уровень HbA1c свидетельствует одновременно об уровне глюкозы натощак, о пре-прандиальном и постпрандиальном ее уровнях. В целом, **определение HbA1c дает усредненное, интегрированное представление об уровне гликемии при всех формах СД [3].**

В данный момент считается нормальным количество HbA1c от 4% до 6,5% от уровня общего гемоглобина. При этом уровень HbA1c, зависящий от концентрации глюкозы, может не зависеть от концентрации гемоглобина в крови. У больных СД уровень HbA1c может быть повышен в 2–3 раза [4, 24, 25].

В целом, ценность определения уровней HbA1c не исчерпывается только тем, что при этом устанавливается действительно точный показатель степени гликемии. HbA1c – это не только диагностический показатель, но и весьма достоверный предиктор целого спектра осложнений, как микрососудистых, так и макрососудистых. И чем лучше скомпенсирован СД, о чем может уверенно свидетельствовать только уровень HbA1c, тем меньше риск развития таких осложнений СД, как поражение глаз – ретинопатия, поражение почек – нефропатия, поражение периферических нервов и сосудов.

В целом, уровень HbA1c определяет: 1) какой была концентрация глюкозы в предшествующие 4–8 нед, 2) какой была степень компенсации углеводного обмена на протяжении этого периода, 3) каков на данный момент риск развития осложнений СД. Таким образом, стратегическая цель лечения СД – постоянное поддержание глюкозы в пределах нормы и тем самым предотвращение развития диабетических осложнений – может быть достигнута лишь при сочетании определений как глюкозы в крови, так и концентрации HbA1c. Образно говоря, **при терапии СД «понижать» надо не глюкозу в крови, а гликозилированный гемоглобин!** Или, строго говоря, **при лечении СД ориентироваться следует не на уровни глюкозы натощак, а на уровни HbA1c** [22, 24, 25].

HbA1c – предиктор патологий беременности. Полная компенсация СД имеет ключевое значение при решении вопроса о сохранении беременности у женщин, страдающих СД. Важнейший показатель адекватной компенсации СД – уровень HbA1c в крови беременных. Для нормального развития плода необходимо, чтобы этот показатель был менее 6,4%. Во многих исследованиях установлено, что высокий уровень HbA1c в крови женщин в I триместре беременности (когда происходит закладка внутренних органов плода) связан:

- с более высокой частотой самопроизвольных аборт;
- с более высокой частотой врожденных дефектов развития у новорожденных.

В течение I триместра беременности при уровнях HbA1c выше 12,7% риск спонтанных абортов и возникновения врожденных патологий плода достигает 39%. Установлено, что повышенный уровень HbA1c на протяжении 6 мес до зачатия и

в течение I триместра беременности коррелирует с ее неблагоприятным течением. Также показано, что **повышенные в течение беременности уровни HbA1c в 9 раз увеличивали вероятность последующего развития СД** [22, 25, 26].

Обнаружено, что **начиная с I триместра при уровнях HbA1c >7% зависимость между концентрациями HbA1c и риском неблагоприятного исхода беременности имеет линейный характер и возрастает в 6 раз.** В целом, **повышение HbA1c на 1% повышает риск неблагоприятного исхода беременности на 5,5%** [21, 23, 25].

Схожие закономерности обнаружены и при беременности, отягощенной СД 2-го типа. У таких женщин в 2 раза выше риск рождения мертвого плода, в 2,5 раза – риск перинатальной смертности, в 3,5 раза риск смерти ребенка в первый месяц, в 6 раз повышен риск смерти ребенка в течение 1 года и в 11 раз повышен риск врожденных нарушений. Таким образом, **мониторинг и контроль уровней HbA1c при беременности, протекающих на фоне СД, крайне необходим и должен проводиться повсеместно во всех соответствующих медицинских учреждениях** [21, 22, 24, 26].

Диагностические значения повышенных уровней HbA1c

1. СД и другие состояния с нарушенной толерантностью к глюкозе.

2. Определение уровня компенсации:

- 5,5–8% – хорошо компенсированный СД;
- 8–10% – достаточно хорошо компенсированный СД;
- 10–12% – частично компенсированный СД;
- >12% – некомпенсированный СД.

3. Дефицит железа.

ГСД делят на 3 категории по способу достижения компенсации:

1. ГСД, компенсированный диетой;

2. ГСД, компенсированный метформином или другим пероральным сахароснижающим препаратом/препаратами, если таковы будут в дальнейшем разрешены для применения беременными;

3. ГСД, компенсируемый инсулином.

Согласно новой классификации описаны 6 клинических вариантов ГСД:

- компенсируемый диетой ранний (ГСДдр);
- компенсируемый диетой поздний (ГСДдп);
- компенсируемый метформином ранний (ГСДмр);
- компенсируемый метформином поздний (ГСДмп);
- компенсируемый инсулином ранний (ГСДир);
- компенсируемый инсулином поздний (ГСДип).

Такая классификация позволяет прогнозировать перинатальные исходы беременности и вероятность заболевания женщины СД в последующем. Так, ранний ГСД – это практически всегда СД 1-го типа, который впервые манифестировал во время беременности, поздний ГСД и ранний ГСДМ – вероятные предикторы СД 2-го типа. Все ранние формы ГСД в большей степени неблагоприятны для плода, чем поздние [22, 24, 26, 27].

Согласно Сент-Винсентской декларации, каждая женщина с СД имеет право на материнство. Однако по-прежнему ведение беременных с СД остается сложной задачей, требующей совместных усилий врачей разных специальностей, в том числе и разработки новых методов профилактики и лечения гестозов, плацентарной недостаточности, гипоксии плода, подготовки и ведения родов [28, 29].

Поэтому активное и правильное использование скрининговых программ на выявление, на этапе прегравидарной подготовки при планировании беременности, патологии ЦЖ и СД позволит улучшить течение беременности, снизить риск развития осложнений беременности и улучшить перинатальные исходы.

Сведения об авторах:

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Romanenko.tamara@yandex.ru

Чайка Оксана Ивановна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Павлова Т.В., Малютина Е.А., Петрухин В.А. Влияние патологии щитовидной железы на течение беременности и родов // Фундаментальные исследования. – № 3. – 2011. – С. 15–21.
- Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М., Платонова Н.М., Петрова В.Н., Секинаева А.В., Тарасова Н.И., Петрухин В.А. Профилактика йододефицитных заболеваний у беременных и кормящих женщин. Методические рекомендации (под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко). – М., 2009.
- National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference on Diagnosis Gestational Diabetes Mellitus: Final Statement, 2013. Available from <http://prevention.nih.gov/cdp/conferences/2013/gdm/resources.aspx>. Accessed 24 May 2013.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2013. Diabetes Care 2013;36(Suppl. 1): S11–S66.
- Tajtakova M. Medicines and thyroid gland // Vnitř. Lek. – 2012. – V. 58(2). – P. 140–144.
- Паенок А.С. Нарушение функционирования системы мать-плацента-плод у женщин с тиреопатиями. – Львов: Мир, 2011. – 240 с.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T & Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2010. – № 95. – С. 1699–1707.
- L. De Groot, M. Abalovich, E.K. Alexander, Nobuyuki Amino, L. Barbour, R.H. Cobin, Creswell J. Eastman, J.H. Lazarus, D. Luton, S.J. Mandel, J. Mestman, J. Rovet, S. Sullivan. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, August 2012, 97(8): 2543–2565.
- Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, Hooijkaas H, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Jaddoe VW, Visser W, Steegers EA, Verhulst FC, de Rijke YB, Tiemeier H. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the Generation R Study. J Clin Endocrinol Metab. 2010. 95: 4227–4234.
- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med. 2012. 366: 493–501.
- Cignini P., Cafa E.V., Giorlando C., Caprigione S., Spata A., Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature // J. Prenat. Med. – 2012 Oct-Des. – № 6 (4). – P. 64–71.
- Бурко И.И., Данилова Л.И. Патология щитовидной железы и беременность. – Минск, 2011. – С. 18.
- Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. THYROID. H. – 2011. – Vol. 21. – № 10. – P. 1–46.
- Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде Американской Тиреоидной Ассоциации // Клиническая и экспериментальная тиреология, 2012. – Т. 8, № 1. – С. 7–18.
- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Дисфункция щитовидной железы при беременности // Доктор.Ру, 2013. – № 7–2 (85). – С. 44–48.
- Меджидова Х.М., Курбанова Н.В., Газимагомедова С.Г., Гачко А.А., Перевенко О.В., Пронягина И.В. Мониторинг функции щитовидной железы у беременных // Здоровье. Медицинская экология. Наука, 2012. – Т. 47–48, № 1–2. – С. 157.
- Mestman J.H. Hyperthyroidism in pregnancy // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes. – 2012 Oct. – № 19 (5). – P. 394–401.
- Vaidya B., Hubalewska-Dydejczyk A., Laurberg P., Negro R., Vermiglio F., Poppe K.E. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey // J. Endocrinol. – 2012 Jan. – № 166 (1). – P. 49–54.
- Рагозин А.К. Гестационный сахарный диабет // Проблемы женского здоровья, 2009. – № 4, Т. 4. – С. 64–74.
- Тимохина Е.С., Саприна Т.В., Кабирова Ю.А., Ворожцова И.Н. Гестационный сахарный диабет – новый взгляд на старую проблему // Мать и дитя в Кузбассе. – 2011. – № 3. – С. 3–9.
- Приказ МЗ Украины № 417 от 15.07.2011 «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине».
- Рагозин А.К., Демидова И.Ю., Арбатская Н.Ю., Колгаева О.И. Гестационный сахарный диабет: новые критерии диагностики // Доктор.Ру. – 2011. – № 9–2. – С. 46–51.
- American Diabetes Association. Position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. – 2010; 33 (1): 62–69.
- Бурмукулова Ф., Петрухин В. Гестационный сахарный диабет: эндокринные и акушерские аспекты // Врач. – 2012. – № 9. – С. 2–5.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. – 2010; 33 (3): 676–682.
- Костенко И.В., Рогожина И.Е., Суханкина Г.В., Рыхкина С.А. Структура развития факторов риска, распространенность, диагностика и методы лечения гестационного сахарного диабета (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал, 2011. – Т. 7, № 2. – С. 534–541.
- Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Ворожцова И.Н. Проблема диагностики гестационного сахарного диабета по уровню гликированного гемоглобина. // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 63–68.
- Дедов И.И., Краснополяский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 4–10.
- Дерягина Е.Г., Башмакова Н.В., Шабунина-Басок Н.Р., Измествьева К.А. Сахарный диабет и беременность: возможно ли предотвратить перинатальные осложнения? В кн.: Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М.; 2012. – 42–3 с.

Статья поступила в редакцию 17.03.2014

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

Какие гормоны ЩЖ определяют для получения достоверного результата обследования?

- Т3, Т4 и ТТГ
- Т4, fT4 и ТТГ
- f T3, fT4 и ТТГ
- ТТГ, fT4, Т3.

Когда проводится контроль уровня ТТГ у беременных с патологией ЩЖ, применяющих заместительную терапию левотироксином?

- Каждую неделю
- Каждые 4 нед
- Каждый 1–2 мес
- Каждые 2–3 мес.

Диагноз диффузного токсического зоба подтверждает при:

- ↓ fT3, ↑fT4, наличии в крови тиреостимулирующих иммуноглобулинов

- ↓ f T3, ↑ f T4
- ↑T3, ↑T4
- ↓fT3, ↓fT4, отсутствии в крови тиреостимулирующих иммуноглобулинов.

Фетальный тиреотоксикоз диагностируется на основе:

- Уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода (менее 110 в 1 мин), наличия зоба у плода при УЗИ
- Наличия зоба у плода при УЗИ, увеличения ЧСС плода (более 160 в 1 мин), повышения уровня тиреоидных гормонов в амниотической жидкости
- Отсутствия зоба у плода при УЗИ, увеличения ЧСС плода (более 160 в 1 мин), снижения уровня тиреоидных гормонов в амниотической жидкости
- Увеличения ЧСС плода (более 180 в 1 мин), наличия зоба у плода при УЗИ, снижения уровня тиреоидных гормонов в амниотической жидкости.

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Что обуславливает проявление «транзиторного гестационного тиреотоксикоза»?

- $\downarrow\beta$ -ХГЧ, \uparrow ТТГ, избыток тиреоидных гормонов
- $N\beta$ -ХГЧ, \downarrow ТТГ
- N ТТГ, $\downarrow\beta$ -ХГЧ
- \downarrow ТТГ, $\uparrow\beta$ -ХГЧ, избыток тиреоидных гормонов.

Основными показаниями к определению АМСт (анти-микросомальные антитела) являются:

- Диагностика заболеваний ЩЖ
- Скрининговые исследования при нетиреоидной аутоиммунной патологии, СД, полиэндокринном синдроме
- Скрининг в I триместре беременности – выявление риска тиреоидных дисфункций во время беременности и развитие послеродовых тиреоидитов, выявление риска неонатального гипотиреоза
- Все перечисленное.

Какая профилактическая доза калия йодида для беременных?

- 150 мкг
- 100 мкг
- 200 мкг
- 250 мкг.

Пероральный тест толерантности к глюкозе проводится с:

- 55 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды
- 70 г сухой глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды
- 75 г сухой глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды
- 65 г сухой глюкозы, растворенной в 150 мл воды.

Когда проводится ОГТТ беременным без факторов риска развития ГСД?

- В 24–28 нед
- При первом обращении

- При первом обращении, при нормальных показателях повторяют в 24–28 нед
- Не проводится.

Когда проводится ОГТТ беременным, имеющим факторы риска развития ГСД?

- В 24–28 нед
- При первом обращении
- При первом обращении, при нормальных показателях повторяют в 24–28 нед
- Не проводится.

Для нормального развития плода необходимо, чтобы гликозилированный гемоглобин (HbA1c) был:

- Больше 6,4%
- Меньше 6,4%.

Что характеризует гликозилированный гемоглобин (HbA1c)?

- Средний уровень глюкозы в крови
- Степень компенсации СД
- A+B.

Для прогнозирования осложнений беременности при ГСД нужно определять:

- Уровень гликемии
- Уровень глюкозурии
- Уровень гликемии и глюкозурии
- Уровень гликолизированного гемоглобина.

Какие нормы гликемии при проведении ОГТТ?

- Натощак $\leq 5,5$ ммоль/л; через 2 ч $\leq 7,8$ ммоль/л
- Натощак $\leq 5,5$ ммоль/л; через 2,5 ч $\leq 7,8$ ммоль/л
- Натощак $\leq 6,5$ ммоль/л; через 2 ч $\leq 8,7$ ммоль/л
- Натощак $\geq 5,5$ ммоль/л; через 2 ч $\geq 7,8$ ммоль/л.

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

Врачам, приславшим 90% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика.

Для получения сертификата отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 03039, Киев, а/я 36.

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Должность _____

Почтовый адрес: индекс _____ Область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____ квартира _____

Телефон _____ **e-mail** _____

**Фамилии докторов, получивших сертификаты,
будут опубликованы в последующих номерах журнала**