

КЛИНИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Липидный обмен и развитие плода у беременных с гипотиреозом

ЖУКОВА Н. П., ОСОЧУК Н. С.

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск

Реферат

В статье представлен обзор литературы, по проблеме влияния дислипидемий на развитие плода у беременных, страдающих гипотиреозом.

Ключевые слова: гипотиреоз, беременность, плод, холестерол.

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является антенатальная профилактика и снижение перинатальной заболеваемости и смертности. В решении этой проблемы важное значение имеет диагностика и своевременная терапия осложнений во время беременности, отрицательно влияющих как на состояние матери, так и на развитие детей.

Щитовидная железа является одним из важнейших звеньев нейроэндокринной системы и оказывает существенное влияние на репродуктивную функцию [1, 4, 11, 22]. Во время беременности в тиреоидном статусе женщин происходят значительные изменения, которые характеризуются повышением потребности в тиреоидных гормонах для поддержания высокого уровня обмена веществ в организме матери и процессов эмбрио- и фетогенеза. При этом функциональные возможности щитовидной железы женщины снижаются, что обусловлено трансплацентарным транспортом и повышением почечного клиренса йода. Гестационный метаболизм йода и тиреоидных гормонов имеет свои особенности. Беременность является мощным пусковым фактором йодного «обкрадывания» и может приводить к развитию пренатальной гипотироксинемии [2, 3, 5, 28, 34].

Природный йодный дефицит и экологическое неблагополучие в сочетании с недостаточным потреблением йода с пищей может приводить к снижению функциональной активности щитовидной железы женщины и развитию гестационной гипотироксинемии [5, 7, 10, 27].

Из заболеваний щитовидной железы во время беременности на третьем месте по частоте после эутиреоидного зоба и диффузного токсического зоба стоит гипотиреоз. Снижение уровня тиреоидных гормонов, влияющих на физиологические функции и метаболические процессы в организме, приводит к увеличению числа осложнений течения беременности и родов, ухудшению перинатальных исходов. Беременность и роды у женщин с тиреоидной патологией характеризуются высокой частотой осложнений: ранних токсикозов, гестоза (54,5%), хронической внутриутробной гипоксии плода (22,7%), аномалий родовой деятельности (35,2%), преждевременных родов (18,2%), что

существенно определяет показатели материнской и перинатальной заболеваемости, негативно отражается на состоянии физического и психического здоровья детей. Ранний перинатальный период характеризуется такими патологическими состояниями, как перинатальная энцефалопатия, анемия, гипотрофия, гипотиреоз [3, 9, 10, 12, 13, 18, 22].

В настоящее время не вызывает сомнения важна роль липидов в поддержании гомеостаза при беременности. Нарушения их обмена определяют, насколько серьезными могут быть патологические сдвиги, происходящие в системе «мать - внезародышевые органы - плод» [6, 13, 16, 29]. Известно, что гипотиреоидные состояния сопровождаются дислипидпротеинемией, проявляющейся в большинстве случаев гиперхолестеролемией, триглицеридемией, повышением индекса атерогенности и уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), на фоне снижения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [7, 8, 13, 20, 21, 31].

Холестерол - один из наиболее важных липидов, необходимых для нормального развития плода. Он используется как компонент клеточных мембран при делении клеток, необходим как предшественник стероидных гормонов, оксистеролов, желчных кислот, которые синтезируются у плода [13, 29]. Помимо указанного, холестерол необходим для посттрансляционной модификации так называемого «Hedgehog» протеина регулирующего развитие тканей головного мозга через систему вторичных внутриклеточных мессенджеров [24].

В экспериментальных исследованиях было установлено, что применение ингибиторов синтеза холестерина у беременных животных приводило к развитию циклопии, недоразвитию гипофиза и значительному количеству иных, менее выраженных нарушений [16]. В. Р. Сагг с соавторами (1985) при исследовании активности и количества 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ОМГ-редуктазы) печени, а также холестеринового профиля крови анэнцефалов и нормального плода было выявлено значительное снижение количества ОМГ-редуктазы и ее малая активность у анэнцефалов на фоне повышенного содержания холестерин

липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [17]. По мнению авторов, такое увеличение ХС ЛПНП было обусловлено атопией желез, продуцирующих стероидные гормоны и, как следствие, не способных адекватно захватывать липопротеины низкой плотности.

Несмотря на значительную важность холестерина для развития плода, ткани развивающегося организма не способны полностью обеспечить себя этим липидом в первые 6 месяцев беременности, поэтому остается высоко актуальной поставка холестерина из крови матери [32].

О важности материнского холестерина свидетельствует выявленная Woollett, L.A. и соавторами (2005) обратная корреляционная зависимость между содержанием холестерина в крови матери, уменьшением размеров плода и микроцефалией [31]. Вероятно, подобная корреляционная зависимость обусловлена нарушением поставки холестерина от матери к плоду, что может быть причиной повышения его содержания в крови матери.

Об участии холестерина в развитии плода при беременности свидетельствует и работа David Mankuta с соавторами (2010), в которой указывается, что в первом триместре нормально протекающей беременности содержание общего холестерина крови достоверно снижается, во втором и третьем – увеличивается, и приходит в нормальное состояние только после родов [19].

В свете вышеизложенной роли холестерина в развитии плода логично предположить, что в первом триместре беременности снижение содержания холестерина обусловлено повышенным его использованием для построения плода, в последующих сроках беременности потребление холестерина снижается на фоне повышенной его продукции организмом матери.

Таким образом, все вышеизложенное говорит о чрезвычайно важной роли холестерина для внутриутробного развития плода. Вместе с тем, распространенность врожденных нарушений структуры ферментов метаболизма холестерина и его транспорта от матери к плоду не столь выражена, как распространенность нарушений продукции одних из наиболее значимых регуляторов липидного обмена – тироидных гормонов.

Во время беременности явный гипотиреоз выявляется у 0,3-0,5%, субклинический - у 2-3% женщин [10]. В регионах с дефицитом йода существует зависимость между выраженной гипотиреозом у матери на ранних сроках беременности и степенью поражения нервной системы у плода, так как тироидные гормоны влияют на дифференциацию и миелинизацию нейронов, их мультипликацию, миграцию и апоптоз [1, 12, 15, 18, 20, 25].

Новорожденные от матерей с патологией щитовидной железы страдают в 68,2% перинатальной энцефалопатией, в 27,8% анемией, в 23,4% внутриутробной гипотрофией [2, 4, 27,].

В регионах, дефицитных по содержанию йода в почве, распространен материнский гипотиреоз, ассоциированный с гипотиреозом новорожденных, а также со снижением IQ и ростом неврологической симптоматики у потомства (дети с эндемическим кретинизмом).

Диапазон нарушений развития у таких детей довольно широк – от зоба или мягкой умственной отсталости у эутироидных детей, до тяжелой умственной отсталости и неврологических дефектов у лиц с различными степенями гипотиреоза [9, 33]. Особенно актуальной эта проблема является для жителей Беларуси в силу дефицита йода в почве республики и аварии на Чернобыльской атомной электростанции, сопровождавшейся значительным выбросом радиоактивного йода, вызвавшего повреждение щитовидной железы населения.

Таким образом, адекватный уровень тироидных гормонов матери является важным регулятором липидного обмена и условием нормального эмбриогенеза. Для оценки тироидной функции используются достаточно простые критерии, которые на основании определения в сыворотке крови общего и свободного тироксина (Т4, Т4 св.), трийодтиронина (Т3), тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), тиреоглобулина (ТГ), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), антител к ТГ и тироидной пероксидазе (ТПО) позволяют установить нарушения функции щитовидной железы. Существуют 4 основных биохимических критерия для оценки функции щитовидной железы во время беременности [7, 20, 22, 23, 30].

1. Выявление относительной гипотироксинемии. Вычисление отношения общего Т4 к ТСГ (индекс насыщения ТСГ) может быть использовано для определения неадекватно низкого прироста общего тироксина во время I триместра беременности в связи с нарастанием в сыворотке ТСГ. Примерно у каждой третьей женщины концентрация свободного Т4 при этом находится на нижней границе нормы.

2. Определение преимущественной секреции трийодтиронина. Она выражена в молярном соотношении Т3/Т4. Стимуляция щитовидной железы в условиях повышения расхода йода приводит к увеличению продукции трийодтиронина. У трети женщин это соотношение превышает 0,025 на фоне беременности.

3. Определение уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови. Нередко к окончанию I триместра беременности происходит снижение уровня ТТГ. После этого содержание ТТГ прогрессивно увеличивается и к родам в среднем удваивается по сравнению с первоначальными значениями. Нарастание ТТГ происходит обычно в рамках нормативных значений (< 4,0 мЕдл). Подобная динамика наблюдается более чем у 80% беременных.

4. Изменение концентрации тиреоглобулина. У трети беременных уже в I триместре уровень ТГ превышает норму. После этого сывороточный ТГ продолжает прогрессивно нарастать и к моменту родоразрешения 2/3 женщин имеют повышенный уровень ТГ в крови. Установлено, что прирост ТГ является надежным прогностическим критерием формирования зоба во время беременности, а также эктопии щитовидной железы плода.

В доступных литературных источниках представлено значительное количество работ, посвященных протеканию беременности у женщин с гипотиреозом, где авторы рассматривают патологические изменения в развитии плода с позиции нарушения продукции гормо-

нов щитовидной железы [1, 2, 5, 9, 14, 22, 23, 26, 28, 31, 33]. Вместе с тем, нами не найдено работ, посвященных изучению состояния липидтранспортной системы у беременных с гипотиреозом и ее роли в процессе внутриутробного развития плода.

Таким образом, исследование состояния липидтранспортной системы у беременных женщин, страдающих гипофункцией щитовидной железы, позволит выявить патогенетические механизмы, знание которых позволит разработать новые подходы к коррекции метаболизма у данного контингента лиц и существенно снизить риск рождения детей с отклонениями в развитии нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабирова, Ф.М. Йоддефицитные заболевания и беременность/Ф.М. Абдулхабирова // Гинекология. - 2006. - Т. 8, № 2. - С. 54-57.
2. Агейкин, В.А. Дисфункции щитовидной железы у новорожденных и грудных детей, родившихся у матерей с заболеваниями щитовидной желе-зы/В.А.Агейкин, Р.Г. Артамонов // Рос. пед. журнал. - 2000. - № 5. - С.61-63.
3. Айламазян, Э.К. Щитовидная железа и репродукция / Э.К.Айламазян, В.В. Потин, И.О Крихели и др. // Медицинский академический журнал. - 2008 Т. 8, №2. - С.22-28
4. Баев, О.Р. Профилактика йодной недостаточности у беременных / О.Р.Баев, М.А. Стрижакова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. -2004. -Т.3, №3. -С.52-54.
5. Бутова, Е.А. Перинатальные аспекты йоддефицитных состояний / Е.А. Бутова, А.А. Головин, Е.А. Кочергина // Акушерство и гинекология. - 2004. - №3. -С. 9-12.
6. Бышевский, А.Ш. Щитовидная железа, гемостаз и перекисное окисление липидов /А.Ш. Бышевский и др. // Забайкальский медицинский вестник. -2004. - С. 24-28.
7. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И.Дедов, Г.А.Мельниченко, В.В.Фадеев // М.: «Медицина». - 2000. - 632 с.
8. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В.С. Камышников. - Минск: Беларусь, 2002. - 495 с.
9. Касаткина, Э.П. Роль тиреоидного статуса беременной женщины в формировании интеллекта ребенка / Э.П. Касаткина // Гинекология. 2002. - Т. 4. - № 3. - С.132-133.
10. Мельниченко, Г.А. Особенности функционирования щитовидной железы во время беременности / Г.А. Мельниченко, С.В. Лесникова // Гинекология. 2003. - № 1 (2). - С 14-17.
11. Перминова, С.Г. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы / С.Г.Перминова, В.В.Фадеев, И.Е. Корнеева и др. // Пробл. Репродукции.- 2006,- №1. С.70-77
12. Сандухадзе, И.Н. Беременность и роды у женщин с гипотиреозом / Сандухадзе И.Н. // Акуш. гин.- 2005. № 5. -С.42-44
13. Сыч, Ю.П. Нарушения липидного обмена при субклиническом гипотиреозе / Ю.П. Сыч, В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко и др. // Проблемы эндокринологии. -2004. Т. 50, № 3. - С. 48-52.
14. Фадеев В.В. Йоддефицитные заболевания и беременность / В.В. Фадеев // Гинекология. 2003. - № 5 (4). - С. 40-42.
15. Шелаева, Е.В. Гипофизарно-тиреоидная система плода во второй половине физиологической беременности / Е.В. Шелаева, Н.Г. Павлова, Н.Н.Ткаченко, В.Л.Бородина // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. - № 4. - С.30-34
16. Ballantyne, C.M. Role of lipid and lipoprotein profiles in risk assessment and therapy/ C.M. Ballantyne, R.C. Hoogeveen // Am. Heart J. - 2003 - Vol. 146. - P. 227 - 233.
17. Carr, B R 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in anen-cephalic and normal human fetal liver/ B. R. Carr, W. E. Rainey, J. I. Mason // J. Clin. Invest. - 1985. - Vol. 76(5). - P. 1946-1949.
18. Chan, S. Thyroid hormone and central nervous system development/ S.Chan, M.D.Kilby // Journal of Endocrinology. - 2000. - № 165. - P. 1-8.
19. Mankuta, D. Lipid profile in consecutive pregnancies/ D. Mankuta, M. Elami-Suzin, A. Elhayani, S. Vinker // Lipids Health Dis. -2010. - №9 - P.58-61.
20. Duntas, L.H. Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoform size in thyroid disease: the quest for the golden fleece/ L.H. Duntas // Thyroid. - 2003. - Vol. 13. - P. 345 - 346.
21. Duntas, L.H. Thyroid disease and lipids/ L.H. Duntas // Thyroid. - 2002. - Vol. 12. - P. 287-293.
22. Glinoe, D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency/D.Glinoe //Clinical Obstetric and Gynecology. - 1997. - V.40.- №1.- P.102-116,
23. Glinoe, D. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions/D.Glinoe et all// J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1991.- V.73. №1.- P.421-427
24. Michael, K. A defective response to Hedgehog signaling in disorders of cholesterol biosynthesis/ K. Michael et all // Nature Genetics - 2003 - № 33. - P. 508 - 513.
25. Pemberton, H.N. Thyroid hormones and fetal brain development / H.N.Pemberton, J.A.Franklyn, M.D.Kilby // Minerva Ginecol. - 2005. - Vol. 57, № 4. - P.367-378.
26. Pereira, D.N. Effect of prenatal asphyxia on thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels / D.N.Pereira, R. S. Prociandy // Acra Pediatr. - 2003. -Vol. 92, №3.- P. 339-345.
27. Poppe, K. Thyroid disease female reproduction / K.Poppe, D.Velkiniers, D.Glinoe // Clinical Endocrinology.-2007. - Vol.66. - P.309-321.
28. Lavado-Autric, R. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny/ R.Lavado-Autric et all// J. Clin. Invest. - 2003. - Vol. 111(7). - P. 1073-1082.
29. Shin, D.J. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein (SREBP-2)/ D.J.Shin, T.F.Osborne//J. Biol. Chem. - 2003 - Vol. 278. - P. 34114 - 34118.
30. Vanderpump, M.P. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism/ M.P.Vanderpump, W.M. Tunbridge // Thyroid - 2002 -Vol. 12. -P. 839 - 847.
31. Woollett, L.A. Maternal cholesterol in fetal development: transport of cholesterol from the maternal to the fetal circulation/ LA.Woollett // Am. J. Clin. Nutr. - 2005. - Vol. 82(6). - P.1155-1161.

32. Zambon, A. Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacyl-glycerol rich lipoproteins/ A.Zambon, S.Bertocco, N.Vitturi, et all // Biochem. Soc. Trans. - 2003 - Vol. 31. - P. 1070 - 1074.
33. Zimmerman, M. Iodine-deficiency disorders / M. Zimmerman // Lancet.-2008.-V. 372. -P. 1251-1262.
34. Zimmermann, M. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations / M. Zimmerman, F. Delange // Eur. J. Clin. Nutr. 2004. - V. 58. - P. 979-984.

Lipid metabolism and development of fetus at pregnant women with hypothyrosis

ZHUKOVA N. P., OSOCHUK N. S.

Educational institution
«Vitebsk State Medical University», Vitebsk

Abstract

The article present an overview of literature on the problem of influence of dyslipidemia on the development of fetus at pregnant women with hypothyrosis.

Key words: hypothyrosis, pregnancy, fetus, cholesterol.