

**ЗИЛЬБЕР М.Ю., СОЛОДЯНКИНА В.Ф., ЗИЛЬБЕР Н.А.,  
ПЕРЕВОЗКИНА О.В., \*КАЩЕЕВА В.В.**

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ  
АУТОИММУНОМ ТИРЕОИДИТЕ (АИТ) И СОЧЕТАННОЙ  
С ДИАБЕТОМ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ**

*\*Уральская государственная медицинская академия,*

Актуальность выбранной нами темы определяется тем, что частота эндокринной патологии за последние годы увеличивается в нашей стране и за рубежом. Сахарным диабетом страдают 6,6% населения планеты, 5% - населения России. Среди беременных, более, чем у 95%, имеются нарушения внутриутробного развития плода (диабетическая фетопатия, внутриутробная инфекция, уродства). Для 1 млрд. жителей Земли существует повышенный риск недостаточного потребления йода. У 200 млн. наблюдается сниженная функция щитовидной железы, у 20 млн. - умственная отсталость в результате йодной недостаточности. Перечисляя эту статистику, вполне оправданными кажутся слова И.И.Дедова, о том, что «сахарный диабет является самой драматической страницей современной медицины». И действительно, широкая распространенность, исключительно ранняя инвалидизация, высокая смертность явились основанием для экспертов ВОЗ определить диабет как эпидемию особого неинфекционного заболевания и 7 октября 1996 года Правительством РФ была принята Федеральная программа «Сахарный диабет» до 2005 г., в соответствии с которой и выполнялись наши исследования. Вместе с тем при патологии щитовидной железы, в частности, при гипотиреозе у женщин нарушается репродуктивная функция, увеличивается количество выкидышей и мертворождений, возрастает перинатальная и детская смертность. Эти заболевания – сахарный диабет и гипотиреоз взаимосвязаны и представляют важную медико-социальную проблему.

Однако литературные сведения о распространенности эндокринной патологии у беременных и детей и данные исследований, разноречивы. По мировым данным, АИТ у детей - от 8,4 до 13,9% (Jaksic J. et al., 1994; Jfruratanasirikul S. et al., 1995; Wong G. H. et al., 1998; Doufas A. G. et al., 1999), а в эндемичных по йодному дефициту местностях встречается крайне редко (менее 1%) (Бенкер Г., 1997; Aghini – Lombardi F. et al., 1999). Частота АИТ на фоне природного йодного дефицита, имеющего место практически на всей территории РФ (Сви-

риденко Н.Ю., 1999), встречается в 21-70% от всех случаев ДНЗ у детей йоддефицитных регионов (Рюмин Г.А., 1997; Касаткина Э.П., 1999; Милывская С.И., 1999), что в будущем может создавать проблемы в репродуктивном поведении. Увеличение частоты сахарного диабета и гипотиреоза у беременных, высокая младенческая заболеваемость, достигающая 80% и смертность, превышающая общепопуляционные показатели в 5-6 раз, требуют более глубокого патогенетического подхода к решению этой проблемы, определяют цель нашего исследования.

**Цель работы.** Поиск и систематизация наиболее специфических патоморфологических признаков плацентарной недостаточности при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) и сочетании АИТ с сахарным диабетом для выяснения причин перинатальных осложнений.

**Материалы и методы исследования.** Исследование явилось проспективным и подразумевало динамическое наблюдение на протяжении беременности 309 женщин на различных сроках беременности. Среди них были выделены четыре группы. Первая группа включила в себя 92 беременных с АИТ на основании следующих критериев: нарушенная функция щитовидной железы (ЩЖ) в виде гипотиреоза, повышенный уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), наличие ультразвуковых признаков АИТ. Вторая группа – 80 беременных с послеоперационным гипотиреозом, третья – 45 беременных с сочетанием диабета 1 типа и АИТ. Контрольную группу составили 92 беременные, у которых исходно отсутствовала какая-либо патология щитовидной железы, увеличение ЩЖ (объем < 18 мл), и клинически значимые (> 1 см в диаметре) узловые образования ЩЖ, тяжелая соматическая патология. В свою очередь, в контрольной группе 67 беременных составили «идеальную» группу, пациентки которой на протяжении всей беременности получали 150-200 мкг йодида калия. Исследованы плаценты 102 женщин, наблюдавшихся в разных амбулаториях города, родоразрешенных авторами в МУ ГКБ № 40, в возрасте от 18 до 39 лет (от 32 пациенток с АИТ, 20 - с послеоперационным гипотиреозом, 20 – с сочетанной патологией и 30 - контрольной группы). Все беременные подвергались комплексному обследованию.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Среди групп эндокринной патологии средний возраст существенно не различался. Отличия по социальному составу имели место в группе сочетанной патологии из – за повышенной инвалидизации контингента. Наследственный анамнез оказался отягощенным в 31,1% у беременных с сочетанной патологией, в 13,8% с гипотиреозом, у родственников 2 беременных контрольной группы.

Общеизвестно, что беременность еще больше нивелирует кли-

ническую картину заболеваний, обусловленных тиреоидной недостаточностью из-за присоединения осложнений гестационного периода. Наиболее частыми жалобами больных были слабость, сонливость, выпадение волос, заторженность. Из перенесенных детских инфекционных заболеваний, в анамнезе беременных с тиреоидной патологией практически в два раза чаще встретились частые респираторно-вирусные заболевания (60,87% при АИТ, 66,25% при гипотиреозе послеоперационном, 33,70% в группе контроля). При сочетанной патологии у каждой третьей исследуемой имелись вирусные респираторные заболевания, составляющие 35,5%, по сравнению с группой контроля - 10,5%.  $p < 0,001$ . Кроме этого, из числа других заболеваний надо отметить, что в анамнезе женщин с АИТ у 14 (15,22%) выявлен хронический бронхит, у 24 (26,07%) хронический холецистит, у 26 (28,26%) хронический пиелонефрит. Преобладание хронического процесса в структуре гестационного пиелонефрита, позволяет думать о хронической интоксикации на фоне «дремлющей инфекции» и отражается на показателях гемопоза. По нашим данным, анемия в сочетании с хроническим пиелонефритом наблюдается в 71% у беременных с сочетанной патологией, и в 57% беременных с гипотиреозом в исходе АИТ.

Патология органов кровообращения, у беременных с тиреоидной недостаточностью, также занимает ведущее место и выявлена у 29 (31,52%) женщин с АИТ, у 16 (20%) женщин с послеоперационным гипотиреозом, по сравнению с 7 (7,6%) в группе контроля. Из объективного статуса обследуемых заслуживает внимание лабильность показателей гемодинамики в группе женщин с АИТ, с преобладанием дистонии по гипотоническому и кардиальному типу (31,52% по сравнению с 15% в группе с послеоперационным гипотиреозом). Очевидно, этот факт связан с преимущественной диагностикой АИТ во время настоящей беременности, которая не позволяет иметь достаточную степень коррекции левотироксином с ранних сроков гестации. Самыми распространенными среди осложнений в группе беременных с АИТ выявлены: анемия - у 54 (58,7%), угроза невынашивания - у 61 (66,3%), отечная форма гестоза - у 58 (63,04%), что достоверно выше, чем в группе контроля - 19,56, 11,96, 22,83% соответственно. При анализе частоты осложнений данной беременности у обследуемых с АИТ в 95,7% случаев установлено сочетание различных акушерских причин. Женщины с АИТ в два раза чаще во время настоящей беременности переносят ОРВИ. Средние значения ТТГ в крови на фоне заместительной гормональной терапии в 1 триместре беременности составили  $1,51 \pm 0,45$  мМЕ/мл, по 2 триместре -  $2,34 \pm 0,77$  мМЕ/мл, третьем -  $2,17 \pm 0,57$  мМЕ/мл. По характеру становления менструальной функции сле-

дует отметить, что у 89,13% пациенток с АИТ менструальный цикл был регулярным и становление его осуществлялось в период от 6 до 8 месяцев. Нарушение менструального цикла по типу олигоопсоменореи и аменореи выявлено лишь в 10,87% случаев. Выраженная болезненность констатирована 13,64% случаев. Преобладание хронического процесса в структуре сопутствующей патологии при АИТ в период гестации приводит к снижению иммунологической защиты организма, которая проявляется в виде частых острых респираторно-вирусных инфекциях во время беременности (59,87% при АИТ, 25% послеоперационный гипотиреоз, 26,08% в группе контроля). Частота осложнений беременности при тиреоидной недостаточности представлена в табл. 1.

Таблица 1

Частота осложнений беременности у женщин с тиреоидной недостаточностью, (%)

Осложнения беременности	Гипотиреоз в исходе АИТ	Послеоперационный гипотиреоз	Сочетанная патология	Контроль
Гипертензия	18,48	21	34,7	10,87
Отечная форма гестоза	63,04	47,5	67,4	22,83
Невынашивание	42,86	51,25	63,8	11,96
Преждевременные роды	23,91	27,5	54,3	11,96
Многоводие	9,78	6,25	83,4	2,17
Кольпит	36,36	22,5	42,3	23,9
ОРВИ	59,78	25	36,5	26,08

\* вероятность различий  $p < 0,001$

Исследовано 52 плаценты от беременных с тиреоидной недостаточностью – 32 с АИТ, 20 с послеоперационным гипотиреозом, 20 с сочетанной эндокринной патологией, 30 - без эндокринной патологии, которые были сопоставимы по возрасту и характеру осложнений беременности.

В соответствии с представленными данными, у беременных с сахарным диабетом и сочетанной патологией наблюдается более значительное увеличение толщины и массы плаценты. Кроме того, выявлены некоторые морфологические признаки преобладания различных генераций ворсин - увеличение незрелых промежуточных ворсин до 75%, по сравнению с группой контроля (6,8%).

Гистологическое строение плацент при АИТ показало торможение созревания плаценты с преобладанием в гистиограмме виллезного дерева промежуточных и незрелых ворсин; дистрофические процессы и нарушение кровообращения в виде ангиопатии сосудов. Большая часть беременно-

стей была доношена до сроков срочных родов (43), у 9 произошли преждевременные роды в сроке 35-36 недель. У 16 женщин выполнена операция кесарево сечение. Масса плацент колебалась от 350,0 до 680,0 г. Данные морфологического исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Морфологические параметры плаценты при тиреодной недостаточности ( $M \pm m$ )**

Параметры Плаценты	АИТ	Послеоперационный гипотиреоз	Сочетанная патология	Контроль
Масса, г	547,3± 23,7	515,3± 21,7	596,5± 17,1	496,5± 13,1
Диаметр, см	21,7± 1,5	19,1± 1,8	23± 0,7	16,9± 0,7
Объем, см <sup>3</sup>	751,5± 37,6	717± 24,7	793,4± 36,5	687,3± 19,9
Площадь материнской части, мм <sup>2</sup>	282,3± 17,5	277,8 ±15,9	348,4± 19,3	256± 13,8
Плодово-плацентарный коэффициент	0,15± 0,005	0,139± 0,002	0,179± 0,007	0,162± 0,003

При послеоперационном гипотиреозе выявлено нарушение дифференцировки ворсинчатого хориона в основном по типу хаотического склерозирования. Раннее склерозирование стромы сопровождалось недостаточным образованием терминальных и специализированных ворсин, недостаточным образованием синцитио-капиллярных мембран и синцитиальных почек. Дифференцировка и строение хориальных и базальных пластин не нарушается, а дистрофические процессы и расстройства кровообращения выражены в меньшей степени. Полученные данные подтверждают результаты клинических наблюдений. Так, плацентарная недостаточность (ПН) в группе беременных с АИТ была выявлена в 83,7%, по сравнению с 42,7% в группе контроля, что достоверно выше, ( $p < 0,01$ ). Причем у 14 беременных с АИТ (15,22%) она носила декомпенсированный характер, в то время как в группе с послеоперационным гипотиреозом все случаи ПН были компенсированные или субкомпенсированные. По данным плацентометрии у беременных с АИТ отмечено отставание степени зрелости плаценты от срока на 2-3 недели у 59 пациенток (64,13%). В группе беременных с послеоперационным гипотиреозом, наоборот, отмечается опережение степени зрелости плаценты в сочетании с ее истощением (у 42 женщин - 52,5%). Все дети, рожденные от матерей с тиреодной недостаточностью родились в гипоксии (в контрольной группе 83,7%). При сочетанной патологии в 9 (64,2%) наблюдениях имело место утолщение плаценты с отставанием степени зрелости на 1-2 недели от гестационного

срока. Гипотрофия плода достоверно чаще встречалась в первой группе пациенток – 22,83% по сравнению с 6,25% и 5,43% во второй и четвертой соответственно ( $p < 0,05$ ). Церебральная ишемия, преимущественно хронического генеза, выявлена у 42 новорожденных от матерей с АИТ (45,65%), РДС – у 8 (8,7%), миокардиопатия – у 17 (18,48%).

Таким образом, ведущая патогенетическая роль в развитии перинатальной патологии при сочетании диабета с гипотиреозом обусловлена торможением созревания плаценты на стадии незрелых промежуточных ворсин. На фоне иммунологической супрессии при АИТ, на уровне плацентарного барьера не формируется адекватная воспалительная реакция, что приводит к метаболической и гипоксической недостаточности плаценты, усугубляет исходную маточно-плацентарную недостаточность. Морфологические изменения во всех структурных образованиях плаценты способствуют формированию высокой перинатальной заболеваемости, достигающей при гипотиреозе – 375%, при сочетанной патологии – 833 %, и требуют разработки и внедрения в акушерскую практику дифференцированного алгоритма, позволяющего улучшить перинатальные исходы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Болезни эндокринной системы: Рук-во для врачей / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Е.И. Марова. - М.: Медицина, 2000. - 252с.
2. Дедов И.И. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: Методическое пособие / И.И. Дедов, Г.А. Герасимов, Н.Ю. Свириденко. – М., 2002. - 144с.
3. Зильбер М.Ю. Эндокринологическая коррекция недостаточности эндокринных желез / М.Ю. Зильбер, Г.Г. Урванцева // Человек и лекарство: Материалы УШ национального конгресса. - Москва, 2000. – С.194.
4. Зильбер М.Ю. Дифференциальная диагностика часто встречающейся тиреоидной патологии у беременных /М.Ю. Зильбер. – М.-Екатеринбург, 2003. -175с.

**ЗИЛЬБЕР М.Ю., ТРЕГУБОВА М.В.**

#### **СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО ПРИ ГИПЕРЛАКТИНЕМИИ У МАТЕРИ**

Гиперпролактинемия относится к числу наиболее распространенных эндокринных синдромов. По данным различных авторов, частота его встречаемости у пациенток, обращающихся по поводу бесплодия, составляет от 20 до 70% [1,2]. Одну из ведущих позиций гиперпролактинемия занимает и в структуре эндокринных факторов невынашивания беременности.