

## ГИПОТИРЕОЗ И НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

© А.А. Олина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Олина А.А. Гипотиреоз и неразвивающаяся беременность // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 3. — С. 49–54. doi: 10.17816/JOWD67349-54

Поступила в редакцию: 20.04.2018

Принята к печати: 06.06.2018

■ **Актуальность.** Исследование посвящено оценке тиреоидного статуса у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе.

**Цель исследования** — определение частоты встречаемости гипотиреоза, в том числе его субклинических форм, у пациенток с неразвивающейся беременностью.

**Материалы и методы.** Исследование обсервационное «случай – контроль», ретроспективное. I группа: первобеременные, у которых беременность закончилась срочными родами через естественные родовые пути рождением здорового ребенка (375 чел.). II группа: 375 женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе на сроке до 14 недель. Лабораторные исследования: уровень тиреотропного гормона (ТТГ), антитела к тиреоидной пероксидазе; инструментальные методы: УЗИ щитовидной железы.

**Результаты.** При применении критерия «уровень ТТГ более 2,5 мЕД/л» диагноз «субклинический гипотиреоз» установлен у 13,1 % пациенток I группы и у 26,4 % пациенток II группы. У пациенток с повторными эпизодами неразвивающейся беременности он достигает 48,4 %.

**Заключение.** Гипотиреоз может быть признан фактором риска неразвивающейся беременности, как первого эпизода, так и последующего, на основании расчета отношения шансов. Шанс развития неразвивающейся беременности на фоне субклинического гипотиреоза составляет 2,48, а для повторных эпизодов — 2,15.

■ **Ключевые слова:** заболевания щитовидной железы; гипотиреоз; неразвивающаяся беременность.

## HYPOTHYROIDISM AND EARLY FETAL DEMISE

© А.А. Олина

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Olina AA. Hypothyroidism and early fetal demise. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(3):49-54. doi: 10.17816/JOWD67349-54

Received: 20.04.2018

Accepted: 06.06.2018

■ **Background.** The study is devoted to the evaluation of thyroid status in patients with early fetal demise.

The **aim** of the study was to assess the prevalence of hypothyroidism, including its subclinical forms, in patients with early fetal demise.

**Materials and methods.** It is an observational “case-control” retrospective study. Group I is represented by first-pregnant women with physiological on-time delivery of the healthy child (375 people). Group II consisted of 375 women who had had an episode of early fetal demise for up to 14 weeks. Laboratory and instrumental methods included assessment of TSH and anti-TPO antibodies levels and ultrasound imaging of the thyroid gland.

**Results.** Given TSH levels > 2.5 mU/L, the diagnosis of subclinical hypothyroidism was established in 13.1% of patients in group I and 26.4% in group II. In patients with repeated early fetal demise, the morbidity reached 48.4%.

**Conclusion.** Hypothyroidism can be recognized as a risk factor for early fetal demise (both the first and subsequent episodes) based on the odds ratio calculation. The odds ratio was 2.48 for early fetal demise in the presence of subclinical hypothyroidism and 2.15 for repeat episodes.

■ **Keywords:** thyroid disease; hypothyroidism; early fetal demise.

Повышенное внимание ученых к проблеме профилактики репродуктивных потерь обусловлено сложностью демографической ситуации,

которая остается насущной проблемой, несмотря на достигнутый естественный прирост населения в России. Следует отметить, что сни-

жение коэффициента рождаемости является общемировой тенденцией.

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) имеют причинно-следственную связь с нарушениями в репродуктивной системе женщин: нарушения менструального цикла, бесплодие в случае субклинического течения могут рассматриваться как факторы риска невынашивания беременности или аномалий развития плода. Гипотиреоз относится к одному из самых распространенных функциональных нарушений ЩЖ, частота манифестного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2,0 %, субклинического — до 10 %, а среди беременных гипотиреоз встречается у 2–2,5 % женщин.

Беременность с самых ранних ее сроков является состоянием, провоцирующим изменения функции ЩЖ. Поскольку активность всех биохимических процессов при беременности заметно повышается, даже незначительное снижение уровня тиреоидных гормонов у беременной сопровождается расстройством адаптации материнского организма к беременности. Клинически это проявляется привычным невынашиванием, анэмбрионией, неразвивающейся беременностью. В случае сохранения беременности часто формируется первичная плацентарная недостаточность [1, 2].

Метаболизм тиреоидных гормонов во время беременности изменяется в связи с влиянием хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), повышением продукции эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина, увеличением почечного кровотока и клубочковой фильтрации, которые приводят к усилению экскреции йода с мочой. Есть мнение, что ХГЧ, обладая тиреотропным действием, вызывает гипертрофию и гиперстимуляцию ЩЖ, и, как следствие, повышенный уровень тироксина по механизму отрицательной обратной связи приводит к снижению тиреотропного гормона (ТТГ). Также существует предположение, что колебания ТТГ во время беременности генетически детерминированы [3].

Несмотря на широкое распространение йодного дефицита, практически вся территория России имеет природный дефицит йода, который осложняет течение беременности, отрицательно влияет на ее исходы и здоровье будущего поколения. До настоящего времени в нашей стране отсутствует скрининг для выявления патологии ЩЖ во время беременности. Кроме того, в последние годы пересматриваются нормативные значения тиреоидных гормо-

нов в гестационном периоде. И как следствие, изменяются диагностические критерии, в частности, гипотиреоза и его субклинических форм во время беременности [4, 5].

В этих условиях снижение репродуктивных потерь за счет влияния на когорту пациенток с невынашиванием беременности является приоритетным, так как именно в этих случаях можно говорить о желанной беременности, а значит, о стремлении женщины профилактировать потери беременности, в особенности повторные. Неразвивающаяся беременность представляет собой одну из форм невынашивания беременности и привлекает исследователей в связи с ростом ее доли в структуре невынашивания, а также ввиду многочисленности причин и их комбинаторности. Широкая распространенность йодного дефицита в России, наличие доказанной связи патологии ЩЖ с осложненным течением гестационного процесса поддерживает интерес исследователей к данной проблеме.

*Целью* настоящего исследования было определение частоты встречаемости гипотиреоза, в том числе его субклинических форм, у пациенток с неразвивающейся беременностью.

## Материалы и методы

Проведено наблюдательное «случай – контроль» ретроспективное исследование на базе консультативно-диагностической поликлиники Пермского государственного медицинского университета. В результате отбора сформированы две профильные группы (всего 750 женщин).

I группа: первобеременные, у которых беременность закончилась срочными родами через естественные родовые пути рождением здорового ребенка. Объем выборки составил 375 человек.

II группа: 375 женщин, у которых в анамнезе была неразвивающаяся беременность (НрБ) на сроке до 14 недель. Эта группа была поделена на две подгруппы: Па — женщины с первой и единственной НрБ ( $n = 218$ ); Пб — женщины с первой и последующей беременностью, закончившейся внутриутробной гибелью плода ( $n = 157$ ).

Объем выборки рассчитан по формуле

$$n = \frac{I \cdot q \cdot t^2 \cdot N}{\langle N \cdot \Delta^2 \rangle + \langle I \cdot q \cdot t^2 \rangle}$$

Данная формула применяется для определения размера выборки при известной числен-

ности популяции (в нашем случае популяцией выбрана группа женщин, у которых беременность завершилась в 2012 г. — 14 867 чел.):  $n$  — искомая численность выборки;  $N$  — численность популяции (14 867);  $t$  — критерий достоверности (равен  $1,96 \approx 2$ );  $I$  — предполагаемая частота заболеваний (50);  $q = R - I$ , где  $R$  — используемая размерность показателя  $I$  (50);  $\Delta$  — выбранная предельно допустимая ошибка показателя (обычно максимально допустимая ошибка составляет не более 25 % от величины показателя ( $I$ )).

$\Delta$  определена путем расчета числа новых случаев. Так, в 2012 г. число новых случаев НБ по сравнению с 2011 г. составило 79 чел., число случаев с завершившейся беременностью — 14 867 ( $\Delta^2 = 28,1$ ). Расчет выборки — 347,6. С учетом того что исследование носило наблюдательный характер и протекало с учетом большого количества изучаемых параметров, оно не было основано на оценке статистической мощности.

Изучали концентрацию в крови ТТГ (нормативные значения — 0,4–4,0 мМЕ/мл), уровень антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО, 0–35 мМЕ/мл). Мы не определяли уровень свободного Т4, принимая во внимание то, что уровень Т4 значительно варьирует во время беременности, при этом отсутствуют триместр-специфичные референсные диапазоны для данного гормона, не внедрены в широкую практику лабораторные методы, которые позволяют получать достоверные результаты [5].

Ультразвуковое исследование ЩЖ проводили на ультразвуковом сканере SONY videographicprinter UP-895 MD (производство Корея) с применением линейного электронного датчика с рабочей частотой 7,5–10 МГц вне зависимости от дня менструального цикла. При этом оценивали анатомические структуры железы и рядом расположенных органов, объем органа, наличие аутоиммунного симптомокомплекса, узловых образований.

Для анализа динамики изменений и сравнения показателей в вариационных рядах вычисляли среднюю арифметическую величину ( $M$ ), стандартную ошибку ( $m$ ). Для определения достоверности данных использовали критерий Стьюдента при количественных нормально распределенных данных. Для оценки достоверности различий в распределении качественных показателей вычисляли критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат). Разницу считали достоверной при уровне значимости  $p < 0,05$ ,

то есть когда вероятность различия была более 95 %.

Для оценки частоты воздействия фактора использовали отношение шансов (ОШ). ОШ позволяет ретроспективно сравнивать влияние данного фактора риска на две группы лиц.

### Полученные результаты и их обсуждение

Все пациентки находились в зрелом возрасте, выявлены достоверные различия в исследуемых группах ( $p < 0,05$ ): средний возраст в I группе составил  $27,6 \pm 0,14$  года, во II группе —  $31,8 \pm 0,73$ . В возрастной категории 35 лет и старше находились только 8 пациенток I группы (2,1 %) и 73 пациентки II группы (19,5 %). Пациентки IIb подгруппы были достоверно старше ( $p < 0,05$ ): IIa —  $30,1 \pm 0,19$ ; IIb —  $33,6 \pm 0,27$ .

При анализе данных о наличии перенесенных заболеваний отмечено, что в I группе значительно меньшее число пациенток ( $p < 0,05$ ) имели соматические заболевания — 267 чел. (71,2 %), во II группе — 334 чел. (89,1 %); достоверно ниже было и среднее число заболеваний на одну пациентку —  $1,4 \pm 0,05$  и  $2,1 \pm 0,06$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Гипотиреоз в анамнезе достоверно чаще ( $\chi^2 = 16,67$ ,  $p < 0,0006$ ) отмечен у пациенток II группы (I группа — 8 чел. (2,1 %); II группа — 35 чел. (9,3 %)). Такая же ситуация наблюдалась по аутоиммунному тиреоидиту (АИТ;  $\chi^2 = 41,15$ ,  $p < 0,0005$ ): 2 чел. (0,5 %) и 46 чел. (12,3 %) соответственно. Следует отметить, что все пациентки I группы с установленным диагнозом «гипотиреоз» применяли препараты левотироксина до беременности и находились на учете у врача-эндокринолога. Эта группа пациенток была обследована в ранние сроки гестации, до 8 недель, уровень ТТГ не превышал 2,5 мЕД/л.

Важным является обследование при планировании беременности. В нашем исследовании до беременности ни одна из пациенток I группы не была обследована на предмет оценки тиреоидного статуса, кроме тех пациенток, которые уже имели в анамнезе патологию ЩЖ. Во II группе ситуация не была однозначной. Так, во IIa подгруппе после эпизода НрБ были обследованы 29 чел. (8,7 %), из них у 8 выявлен субклинический гипотиреоз (27,6 % от обследованных). Во IIb подгруппе обследована только каждая четвертая пациентка, несмотря на повторный эпизод потери беременности (41 чел. (26,1 %)). При этом субклинический

гипотиреоз диагностирован у 27 чел. (65,9 % от числа обследованных).

При изучении данных анамнеза в подгруппах выявлено, что гипотиреоз и АИТ достоверно чаще встречаются у пациенток с повторными потерями беременности: гипотиреоз в подгруппе IIa — у 8 чел. (3,7 %), в подгруппе IIb — у 27 чел. (17,2 %) ( $\chi^2 = 18,17, p < 0,0005$ ); аутоиммунный тиреоидит в подгруппе IIa — у 14 чел. (6,4 %), в подгруппе IIb — у 32 чел. (20,4 %) ( $\chi^2 = 15,26, p < 0,0007$ ).

Проанализированы результаты лабораторных данных (табл. 1) и данные УЗИ ЩЖ в изучаемых группах (табл. 2). В настоящее время критерии постановки диагноза «гипотиреоз» у беременных и небеременных женщин остаются крайне неоднозначными. Так, например, рекомендации Американской тиреоидной ассоциации 2011 г. [6] говорят о том, что необходимо использовать референсный диапазон для уровня ТТГ в I триместре 0,1–2,5 мЕД/л. Однако данная рекомендация имеет I уровень — нет оснований рекомендовать или не рекомендовать, при этом доказательность этого вмешательства отсутствует, данные противоречивы, имеют низкое качество и соотношение пользы и риска от него противоречиво. Такие же рекомендации (референсный диапазон для уровня ТТГ в I триместре — 0,1–2,5 мЕД/л) даны и в клиническом протоколе «Прегавидарная подготовка» (2016), причем в данном документе аналогичные критерии постановки диагноза предложено использовать у женщин, планирующих беременность [4]. А в рекомендациях Американской тиреоидной ассоциации 2017 г. [5] отмечено, что верхняя граница должна быть 4,0 мЕД/л, но в то же время сказано, что диапазоны для ТТГ во время беременности должны определяться с учетом данных для местной популяции. Учитывая отсутствие чет-

ких критериев постановки диагноза, мы провели расчеты, используя два диапазона с целью определения верхней границы нормы для ТТГ до 2,5 и 4,0 мЕД/л в обеих группах (рис. 1, 2).

В I группе гипотиреоз установлен у 41 чел. (10,9 %), во II группе — у 23 чел. (6,1 %). Следует отметить, что все случаи были выявлены впервые. При анализе данных с использованием критерия верхней границы нормы до 2,5 мЕД/л для II группы превышение референсных значений зарегистрировано у 17,1 % ( $\chi^2 = 17,29, p = 0,0006$ ).

Средний уровень ТТГ во II группе достоверно выше (см. рис. 1). Учитывая данные анамнеза, можно говорить о том, что при условии проведения скрининга на патологию ЩЖ до беременности диагноз «гипотиреоз» мог бы быть установлен у 4 % пациенток в I группе и 6,1 % во II группе, а если применить критерии постановки диагноза «гипотиреоз», регламентированные для I триместра беременности на этапе прегавидарной подготовки, то уровень заболеваемости значительно вырастет и составит 13,1 % пациенток в I группе и 26,4 % во II группе.

Получены значительные отличия в подгруппах: средний уровень ТТГ был достоверно выше во IIb подгруппе ( $p < 0,05$ ), а показатели IIa подгруппы соответствовали I группе (см. рис. 2).

По результатам УЗИ ЩЖ (см. табл. 2) у пациенток с НрБ достоверно чаще встречаются увеличение объема ( $\chi^2 = 22,26, p = 0,0005$ ), неоднородность структуры ( $\chi^2 = 16,67, p = 0,0006$ ) и изменение эхогенности ( $\chi^2 = 40,19, p = 0,0005$ ), что в большинстве случаев является признаками АИТ. Статистические различия получены в подгруппах по тем же параметрам. У ряда пациенток впервые обнаружены узловые образования ЩЖ.

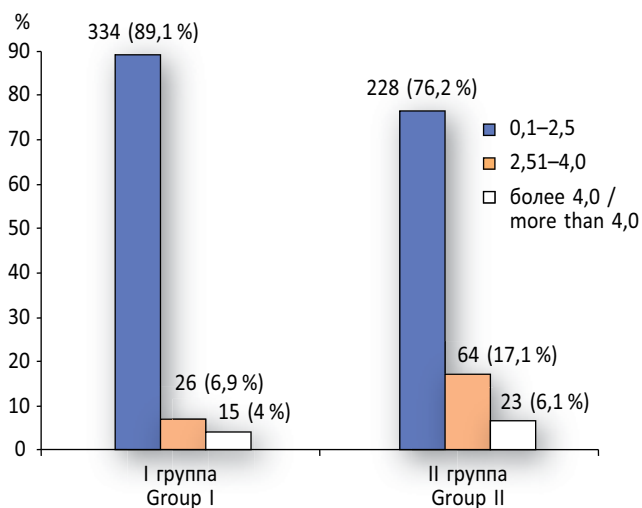
Таблица 1 / Table 1

**Оценка функции щитовидной железы ( $M \pm m$ )**  
**Assessment of thyroid function ( $M \pm m$ )**

Группа		ТТГ (0,4–4,0 мкМЕ/мл)	Т4 свободный (0,7–1,9 нг/дл)	Антитела к ТПО (0–35 МЕ/мл)
I группа (n = 375)		1,7 ± 0,04	1,2 ± 0,01	119,7 ± 21,4
II группа	Всего (n = 375)	2,1 ± 0,05*	1,2 ± 0,02	177,2 ± 24,67*
	IIa (n = 218)	1,8 ± 0,06	1,2 ± 0,02	124,9 ± 25,58
	IIb (n = 157)	2,1 ± 0,08**	1,3 ± 0,02	337,2 ± 46,84**

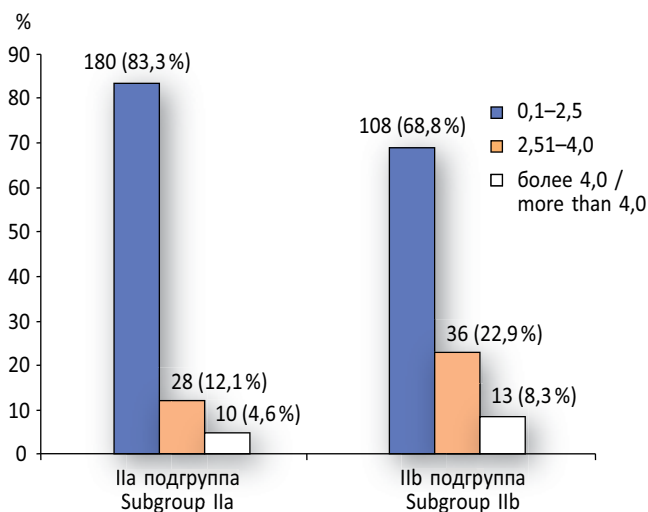
Примечание: \* достоверность различий между группами; \*\* достоверность различий в подгруппах.





**Рис. 1.** Распределение пациенток в группах по уровню ТТГ

**Fig. 1.** Distribution of patients in groups by TSH level



**Рис. 2.** Распределение пациенток в подгруппах по уровню ТТГ

**Fig. 2.** Distribution of patients in subgroups by TSH level

Фактор риска — это какое-либо свойство или особенность человека или какое-то воздействие на него, повышающие вероятность развития болезни. Определение факторов риска, влияющих на течение беременности, позволяет выделить наиболее значимые, что может послужить основанием для разработки способа индивидуального прогнозирования осложненного течения гестации, в том числе НрБ [7]. Для оценки гипотиреоза и АИТ, как фактора риска НрБ, был рассчитан показатель ОШ. Для гипотиреоза ОШ составило 2,48 (ДИ 95 % 1,659–3,716) в случае НрБ, а для повторных эпизодов НрБ ОШ — 2,15 (ДИ 95 % 1,322–3,495). ОШ для «чистого» АИТ, без сочетания с гипотиреозом,

Таблица 2 / Table 2

Сравнительный анализ структуры щитовидной железы по данным УЗИ  
Comparative analysis of thyroid gland structure according to ultrasound

Группа	Объем (см <sup>3</sup> , M ± m)	Увеличение объема (более 18 см <sup>3</sup> , P % ± m)	Пониженная эктогенность (P % ± m)	Средняя эктогенность (P % ± m)	Повышенная эктогенность (P % ± m)	Однородная (P % ± m)	Неоднородная (P % ± m)	Кисты (P % ± m)	Узловые образования (P % ± m)
Группа I (n = 375)	9,9 ± 0,16	1,9 ± 0,70	3,2 ± 0,91	88,8 ± 1,63	8,0 ± 1,40	83,5 ± 1,92	16,5 ± 1,92	2,9 ± 0,87	2,4 ± 0,79
Всего (n = 375)	11,8 ± 0,34*	10,4 ± 1,58*	17,6 ± 1,97*	74,4 ± 2,25*	8,0 ± 1,40	70,7 ± 2,35*	29,3 ± 2,35*	5,1 ± 1,13	5,6 ± 1,19*
Группа II (n = 218)	10,9 ± 0,26	6,4 ± 1,66	15,6 ± 2,46	74,8 ± 2,94	9,6 ± 2,00	77,5 ± 2,83	22,5 ± 2,83	3,2 ± 1,19	5,5 ± 1,54
IIb (n = 157)	12,9 ± 0,72**	15,9 ± 2,92**	20,4 ± 3,21**	73,9 ± 3,51	5,7 ± 1,86	61,2 ± 3,89**	38,9 ± 3,89**	7,6 ± 2,12	5,73 ± 1,86

Примечание: \* достоверность различий между группами; \*\* достоверность различий в подгруппах.

не выявило влияния на шанс развития НрБ (ОШ 1,109, ДИ 95 % 0,899–1,366).

### Заключение

Неразвивающаяся беременность, в особенности повторная, возникает на фоне тиреопатии, так как каждая четвертая пациентка имеет тот или иной вид патологии ЩЖ. Преобладающим является гипотиреоз (до 80 % случаев). Несмотря на большое число научных исследований, проводящихся в направлении изучения влияния патологии ЩЖ на частоту осложнений беременности и родов, многие вопросы остаются до конца не решенными. Отсутствуют скрининговые программы по обследованию функции ЩЖ во время беременности. Хотя, справедливости ради, стоит сказать, что в Порядке оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» № 572н регламентировано изучение функции ЩЖ у пациенток с привычным невынашиванием беременности, при многоплодной беременности и др.

На основании полученных данных мы поддерживаем мнение коллег о целесообразности обследования всех женщин, планирующих беременность, но заостряем внимание на необходимости обследования у пациенток с эпизодом невынашивания беременности. Также считаем, что для обоснования применения норматива ТТГ (верхняя граница нормы менее 2,5 мЕД/л) для женщин, планирующих беременность, требуется проведение популяционных исследований с учетом регистрации исходов беременности.

### Литература

1. Зайдиева Я.З. Беременность при заболеваниях щитовидной железы // Медицинский алфавит. — 2017. — № 1 (3). — С. 31–38. [Zaydieva YaZ. Pregnancy in thyroid diseases. *Medical Alphabet*. 2017;(1(3)):31-8. (In Russ.)]
2. Луценко Л.А. Патология щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста: прекоцепционная подготовка и тактика ведения // Международный эндокринологический журнал. — 2015. — № 2 (66). — С. 111–116. [Lutsenko L A. Thyroid Disease in Women of Reproductive Age: Preconception Preparation and Management during Pregnancy. *International Journal of Endocrinology*. 2015;(2(66)):111-6. (In Russ.)]
3. Аликинова Л.З., Еспенбетова М.Ж., Амренова К.Ш., Амангельдинова С.Б. Особенности функции щитовидной железы во время беременности // Наука и здравоохранение. — 2015. — № 1. — С. 13–21. [Alikenova LZ, Espenbetova MZh, Amrenova KSh, Amangel'dinova SB. Features of the thyroid gland function during pregnancy. *Science and Health*. 2015;(1):13-21. (In Russ.)]
4. Радзинский В.Е. Прегавидарная подготовка: клинический протокол. — М.: StatusPraesens, 2016. [Radzinskij VE. Pregravidarnaja podgotovka: klinicheskij protokol. Moscow: StatusPraesens; 2016. (In Russ.)]
5. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
6. 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 тиреодология. — 2012. — № 8 (1). — С. 7–18. [Fadeyev VV. The use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism: guidelines of the European Thyroid Association. *Clinical and experimental thyroidology*. 2012;8(1):7-18. (In Russ.)]
7. Лебедева-Несевря Н.А. Социальные факторы риска здоровью как объект управления // Вестник Пермского университета. Серия «Биология». — 2010. — № 3. — С. 36–41. [Lebedeva-Nesevrja NA. Social'nye faktory riska zdorov'ju kak ob'ekt upravlenija. *Vestnik Permskogo universiteta. Serija "Biologija"*. 2010;(3):36-41. (In Russ.)]

### ■ Адрес автора для переписки (Information about the author)

Анна Александровна Олина — д-р мед. наук, заместитель директора по развитию. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: olina29@mail.ru.

Anna A. Olina — MD, PhD, DSci (Medicine), Deputy Director for Development. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. E-mail: olina29@mail.ru.