

# Изучение аутоиммунной тромбофилии у беременных с гипотиреозом различного генеза

Н. А. Зильбер, Н. В. Башмакова, Е. Г. Дерябина

Отделение антенатальной охраны плода ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

## Estimation of the autoimmune thrombophilia in pregnant women with hypothyroidism of different origin

N. A. Zilber, N. V. Bashmakova, E. G. Deryabina

Federal Agency of High-Tech Medicine, Ural Research Institute of Maternity and Infancy Welfare, Ekaterinburg, Russia

### Резюме

**Цель работы:** изучить роль аутоиммунной тромбофилии в формировании гестационных осложнений при гипотиреозе различного генеза в регионе с легким йодным дефицитом.

**Материалы и методы:** проведено проспективное исследование 60 беременных с гипотиреозом различного генеза в возрасте от 19 до 39 лет ( $29 \pm 0,51$ ) распределенных на две равные группы. Первая группа — 30 беременных с гипотиреозом вследствие аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Вторая — 30 беременных с послеоперационным гипотиреозом (ПГ). Все пациентки с момента взятия на учет были компенсированы по гипотиреозу.

**Результаты исследований:** выявлено сочетание клинических проявлений, тромбоцитопении и увеличения циркуляции волчаночного антикоагулянта (ВА) в 1 группе — 23,3% (7/30) и во 2 группе — 10,0% (3/30). Низкая плацентация, как маркер первичной фетоплацентарной недостаточности (ФПН) достоверно чаще встречалась в 1 группе (46,7% (14/30) по сравнению с 10,0% (3/30) во 2 группе ( $\chi^2=8,2$ ,  $df=1$ ,  $P=0,004$ ).

**Выводы:** в формировании невынашивания и ФПН гипотиреоз вследствие АИТ является маркером системной «аутоиммунной агрессии». Наличие аутоиммунной тромбофилии у беременных с гипотиреозом вследствие АИТ требует назначения низкомолекулярных гепаринов в двукратном суточном режиме в сочетании с системной энзимотерапией и позволяет улучшить перинатальный прогноз.

**Ключевые слова:** беременность, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, волчаночный антикоагулянт, невынашивание, протромботическая терапия.

### Resume

**Aim of the research:** estimation of the role of autoimmune thrombophilia in the development of gestation complications on the background of hypothyroidism.

**Material and methods:** prospective research of 60 pregnant women with hypothyroidism of different origin aged 19–39 years ( $29 \pm 0,51$ ), divided into two equal groups. The first group — 30 pregnant women with hypothyroidism connected with autoimmune thyroiditis (AIT). The second group included 30 pregnant women with postoperative hypothyroidism (PT). All patients have compensated hypothyroidism from the beginning of pregnancy.

**Study results:** complex of clinical signs, thrombocytopenia and increased lupus anticoagulant (LA) circulation has been revealed in the 1 group — 23,3% (7/30) and in the 2 group — 10,0% (3/30). Low placentation as the marker of primary fetoplacental insufficiency (FPI) was diagnosed reliably more often in the 1 group (46,7% (14/30) when compared with 10% (3/30) in the 2 group ( $\chi^2=8,2$ ,  $df=1$ ,  $P=0,004$ ).

**Conclusion:** hypothyroidism resulted from AIT is the marker of systemic «autoimmune damage» in the development of miscarriage and FPI. The presence of autoimmune thrombophilia in the pregnant women with hypothyroidism connected with AIT requires the indication of low molecular weight heparins twice daily in combination with systemic enzymotherapy and this allows improving perinatal prognosis.

**Key words:** pregnancy, hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, lupus anticoagulant, miscarriage, antithrombosis therapy.

### Введение

В последние годы распространенность тиреоидных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста растет, вследствие ухудша-

ющейся экологической и радиологической обстановки [1]. Нарушение функции щитовидной железы (ЩЖ) у беременных вовлекает в патологический процесс фетоплацентарный комплекс, и отрицательно влияет на течение беременности, родов и послеродовой период, на развитие плода и новорожденного [2, 3, 4]. Поэтому, разработка системы антенатальной охраны плода,

Н.А. Зильбер — очный аспирант;

Н. В. Башмакова — д. м. н., профессор, Заслуженный врач РФ, зам. директора по НИР;

Е. Г. Дерябина — к. м. н., старший научный сотрудник отделения экологической репродуктологии.

при беременности осложненной гипотиреозом, прежде всего, подразумевает раннюю диагностику плацентарной недостаточности (ПН), внутриутробной гипоксии плода, их коррекцию, оптимизацию сроков и методов родоразрешения для достижения конечной цели — улучшения здоровья плода и новорожденного [5, 6].

Следует отметить, что помимо эндокринных причин, ведущих к закладке аномального эмбриона, немаловажную роль играет реализация повреждающего действия аутоиммунных факторов, проявляющихся в создании неблагоприятного фона для развития генетически полноценного плодного яйца, в истощении резервных возможностей хориона, в осложнениях эмбриогенеза [7]. Аутоиммунные нарушения щитовидной железы подразумевают одновременное присутствие данных факторов и нередко начинаются во время беременности. Вследствие чего гестационные осложнения «системной аутоиммунной агрессии» в конечном итоге приводят к развитию у пациентов тромбофилических осложнений, с нарушением функции жизненно важных органов [8]. Одним из таких состояний является антифосфолипидный синдром (АФС) при котором коагулопатия связана с наличием антифосфолипидных антител (аФЛ). Терапия при АФС должна носить превентивный характер и быть направленной на профилактику возможных тромбофилических осложнений гестации [9]. В настоящее время осуществление терапевтических мероприятий по устранению имеющихся осложнений беременности во втором и третьем триместрах у пациенток с гипотиреозом различного генеза, могут быть малоэффективными [10]. Вот почему, поиск патогенетически обоснованных подходов к комплексной терапии гестационных осложнений у данной категории беременных, занимает одно из мест, среди наиболее значимых проблем современного акушерства.

Целью исследования явилось изучение роли аутоиммунной тромбофилии в формировании гестационных осложнений при гипотиреозе различного генеза в регионе с легким йодным дефицитом.

## Материалы и методы

Методом случайной выборки проведено проспективное исследование 60 беременных с гипотиреозом различного генеза, в возрасте от 19 до 39 лет ( $29 \pm 0,51$ ), разделенных на две группы. Первая группа — 30 беременных с гипотиреозом вследствие АИТ. Диагноз АИТ устанавливался только при наличии трех «больших» диагностических критериев: первичного гипотиреоза (манifestного или стойкого субклинического), антител к ткани ЩЖ и ультразвуковых признаков [11]. Вторая группа — 30

беременных с ПГ. Причиной развития ПГ во всех случаях явилось оперативное лечение узлового коллоидного пролиферирующего зоба. Статистических различий по возрасту, длительности заболевания, дозе заместительной гормонотерапии в исследуемых группах не наблюдалось (табл. 1). С момента взятия на учет все беременные по гипотиреозу были компенсированы. Профилактика дефицита йода проводилась в обеих группах препаратами йода в физиологической дозе 200 мкг/сут с 3-7 недели беременности до родов и на весь период лактации. (табл. 1).

Исследование функции ЩЖ осуществлялось по определению показателей тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (fT4), определение антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). Используемые в работе лабораторные методы оценки функции ЩЖ представлены нами в табл. 2. Ультразвуковое исследование ЩЖ проводили аппаратом «Hitachi EUB-405 plus» с линейным датчиком 7,5 МГц. (табл. 2).

Клиническая оценка акушерской ситуации, течения и исхода беременности осуществлялась с учетом специальных методов обследования, включающих: ультразвуковое исследование плода и плаценты при помощи аппарата «Аloka SSD-630», «Аloka SSD-680» с использованием конвексного датчика с частотой 3,5 МГц. К мониторинговому контролю состояния внутриутробного плода применялось исследование при помощи аппаратов МТ-801 фирмы Toitu (Япония) и «НМ-120 Hill Med» (Великобритания) с математическим обеспечением анализа кардиограмм.

Оценивались клинические проявления в диагностике АФС, а именно: тромбозы, анемия, неврологические нарушения, поражения почек, печени, желудочно-кишечного тракта, гематологические нарушения. Учитывались осложнения беременности, ассоциируемые с АФС: привычное невынашивание, первичная субкомпенсированная и декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность, тяжелые гестозы, преждевременные роды, антенатальная гибель плода. Лабораторный контроль осуществлялся при помощи оценки системы гемостаза с определением уровня тромбоцитов, фибриногена, капиоинового времени, тромбинового времени, фибринолитической активности, активности волчаночного антикоагулянта (ВА) по оригинальной методике (патент №2104552 от 10.02.98).

Статистическая обработка была выполнена с помощью программ Statgraphics 2.1 и Biostat 3.03, включая критерий Стьюдента (t), критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Данные в тексте при нормальном распределении представлены в виде  $M \pm m$ , где M — среднее, m — стандарт-

ная ошибка средней. Критический уровень значимости (P) при проверке гипотез равен 0,05.

### Результаты и обсуждение

Нами отмечено, что патология органов дыхания наблюдалась у каждой второй исследуемой с гипотиреозом вследствие АИТ — 46,7%(14/30) и каждой четвертой с ПГ — 23,3%(7/30). Нейроциркуляторная дистония выявлена у 26,7%(8/30) беременных 1 группы и у 20,0%(6/30) 2 группы. Гипертензия имела место у 6,7%(2/30) пациенток 1 группы и 10,0%(3/30) 2 группы. Заболевания желчного пузыря, в виде хронического холецистита, выявлено у 23,3%(7/30) беременных с гипотиреозом вследствие АИТ и у 30,0%(9/30) с ПГ. В группе обследуемых с АИТ более чем в два раза чаще встречался хронический атрофический гастрит в 16,7%(5/30) по сравнению с 6,7%(2/30) в группе ПГ. Из числа других заболеваний, выделяющихся по частоте, необходимо отметить патологию мочевыделительной системы — хронический пиелонефрит у 56,7%(17/30) обследуемых с гипотиреозом вследствие АИТ и 20,0%(6/30) в группе ПГ. Высокая частота хронических воспалительных заболеваний половых органов в анамнезе у 36,7%(11/30) беременных 1 группы, подтверждает тот факт, что инфекционные агенты могут быть причиной индукции аутоиммунного ответа.

Клинические проявления АФС выразились в привычном невынашивании. Течение настоящей беременности сопровождалось угрозой выкидыша, гестозом второй половины беременности, ФПН. Потери плодов носили характер «замершей беременности» в сроках от 10 до 14 недель беременности и в 1 группе встречались в два раза чаще, чем во 2 груп-

пе — 53,3%(16/30) по сравнению с 26,7%(8/30) ( $\chi^2=3,0$ , (df)=1, P=0,09). Проявления геморрагического синдрома были более выражены в группе АИТ. Кровоизлияния в мягкие ткани лица встречались в три раза чаще в группе беременных с АИТ 10,0%(3/30) по сравнению с 3,3%(1/30) в группе ПГ ( $\chi^2=0,3$ , (df)=1, P=0,6); носовые и десневые кровотечения в два раза 23,3% (7/30) по сравнению с 10,0%(3/30) ( $\chi^2=1,1$ , (df)=1, P=0,3); акушерские кровотечения у каждой третьей беременной АИТ 36,7%(11/30) и лишь каждой седьмой ПГ 13,3%(4/30) ( $\chi^2=3,2$ , (df)=1, P=0,07). Тромбоцитопения определялась в три раза чаще в 1 группе 26,7%(8/30) в сравнение со 2 группой 10,0%(3/30) ( $\chi^2=1,8$ , (df)=1, P=0,2). В ходе исследования выявлено сочетание клинических проявлений, тромбоцитопении и увеличения циркуляции волчаночного антикоагулянта. Так в группе беременных с гипотиреозом вследствие АИТ циркуляция ВА была выявлена — 23,3%(7/30) по сравнению с 10,0%(3/30) в группе ПГ ( $\chi^2=1,1$ , (df)=1, P=0,3). Различия статистически незначимы для данного количества пациентов, но при увеличении выборки до 161 различия становятся значимыми. Характеристика тромбофилий у беременных с гипотиреозом различного генеза представлена на рис. 1.

Из группы маркеров первичной ПН (аномалии предлежания и прикрепления плацент), в нашем исследовании имела место низкая плацентация. Последняя достоверно чаще (в 4-5 раз) встречалась в первой группе беременных — 46,7%(14/30) по сравнению со второй 10,0%(3/30) ( $\chi^2=8,2$ , (df)=1, P=0,004). Для оценки состояния фетоплацентарной системы во время беременности у данной категории женщин были использованы функциональные ме-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Признаки	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	t	P
Возраст (годах)	31,6±3,8	30,6±3,7	0,2	0,9
Длительность гипотиреоза (годах)	5,1±0,9	4,5±0,9	0,5	0,6
Уровень ТТГ (мМЕ/л)*	1,8±0,07	1,7±0,12	0,7	0,5
Доза L-тироксина (мкг/кг) **	1,9± 0,02	1,8± 0,02	1,5	0,1

Примечание. \* — Уровень ТТГ на фоне заместительной терапии,

\*\* — Полная заместительная доза L-тироксина, t-критерий Стьюдента.

Таблица 2. Лабораторные методы исследования функции ЩЖ

Показатель	Параметр	Норма	Методы определения, клиническое значение
Тиреотропный гормон	ТТГ	0,2–3,2 мМЕ/л	Иммуноферментный, набором «Biomerica» (США)
Свободный тироксин	FT4	10–25 пмоль/л	Иммуноферментный, набором «Biomerica» (США)
Антитела к тиреоидной пероксидазе	АТ-ТПО	<35 МЕДл	Иммуноферментный, набором «Хема-Медика» (Россия)
Антитела к тиреоглобулину	АТ-ТГ	<40 МЕДл	Иммуноферментный, «Хема-Медика» (Россия)

Рисунок 1. Характеристика тромбофилий у беременных с гипотиреозом различного генеза

ПГ	1	2	3	4	5	6	1 Привычное невынашивание 3 Носовые и десневые кровотечения 5 Тромбоцитопения	2 Кровоизлияние в мягкие ткани лица 4 Акушерские кровотечения 6 Циркуляция ВА
	6,7%	3,3%	10,0%	13,3%	10,0%	10,0%		
АИТ	1	2	3	4	5	6	16,7%	10,0%
	23,3%	36,7%	26,7%	23,3%				

Рисунок 2. Нарушения фетоплацентарной системы в группе беременных с гипотиреозом различного генеза

ПГ	2	3	4	5	1 Низкая плацентация* 2 Начальные признаки страдания плода 3 Выраженные признаки гипоксии плода 4 Снижение фетального кровотока по данным доплерометрии 5 Синдром задержки развития внутриутробного плода
	30,0%	10,0%	10,0%	16,7%	
АИТ	2	3	4	5	46,7%
	30,0%	23,3%	40,0%		

Примечание. \* — разница статистически значима

тоды исследования. При оценке показателей кардиотохографии (КТГ) у 46,7%(14/30) беременных 1 группы были выявлены начальные признаки страдания плода, что в полтора раза выше, чем во 2 группе 30,0%(9/30) ( $\chi^2=1,1$ , (df)=1, P=0,3). Выраженные признаки гипоксии плода по данным КТГ в три раза чаще зарегистрированы в 1 группе 30%(9/30) по сравнению с 10,0%(3/30) ( $\chi^2=2,6$ , (df)=1, P=0,1). Данные КТГ были уточнены доплерометрией, обнаружившей снижение фетального кровотока в 1 группе по сравнению со второй более чем в два раза — 23,3%(7/30) и 10,0%(3/30) ( $\chi^2=1,1$ , (df)=1, P=0,3). Нарушения фетоплацентарной системы у беременных с гипотиреозом различного генеза представлены на рис. 2.

Комплекс лечебных средств, применяемых во время беременности, у пациенток с тиреодной недостаточностью вследствие АИТ нами был расширен включением препаратов направленных на профилактику и лечение ФПН. При выявлении клинико-лабораторных признаков ФПН или циркуляции ВА лечение проводилось в условиях акушерского стационара, и включало терапию низкомолекулярными гепаринами в двукратном суточном режиме и препаратами системной энзимотерапии. По результатам ультразвукового исследования у всех пациен-

ток с субкомпенсированной формой фетоплацентарной недостаточности в динамике отмечено улучшение кровообращения в маточно-плацентарном бассейне. Роды в подгруппе беременных с гипотиреозом вследствие АИТ и циркуляцией ВА на фоне проводимой терапии были срочные, все дети родились в удовлетворительном состоянии, со средней оценкой по шкале Апгар на первой минуте 7,14±0,11 (балл.), на пятой минуте 8,43±0,11 (балл.).

### Заключение

Таким образом, в формировании гестационных осложнений, [1] таких как невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность у беременных с гипотиреозом различного генеза аутоиммунный тиреоидит является маркером системной «аутоиммунной агрессии». Наличие аутоиммунной тромбофилии у данной группы пациенток требует назначения низкомолекулярных гепаринов в сочетании с системной энзимотерапией. Этап прегравидарной подготовки включает не только контроль состояния тиреоидного гомеостаза, но и обследование женщин на циркуляцию ВА, с назначением при необходимости, патогенетической терапии, впоследствии позволяющей улучшить перинатальный прогноз.

**Литература**

1. Петрухин В. А., Бурумжулова Ф. Ф. Беременность в условиях йодного дефицита. Фарматека. М.; 2007; 14: 48-50.
2. Мурашко Л. Е. и др. Заболевания щитовидной железы у беременных. Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М: Авианздат, 2002.; 418-419.
3. Lazarus J. H. Thyroid dysfunction: reproduction and postpartum thyroiditis Semin Reprod Med. 2002; 20(4): 381-388.
4. Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Грядчик А. Л. и др. Беременность и заболевания ЩЖ: эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты. М; 2005.
5. Кулаков В. И., Барашнева Ю. И. Новорожденные высокого риска: новые диагностические и лечебные технологии. М; 2006.
6. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В., Дедов И. И. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика (пособие для врачей). М; 2003.
7. Стрижаков А. Н., Игнатко И. В. Потеря беременности. М; 2007:113-122.
8. Башмакова Н. В., Путилова Н. В., Крысова Л. А. «Перинатальные аспекты антифосфолипидного синдрома». Екатеринбург; 2007: 29-34.
9. Путилова Н. В., Крысова Л. А. К вопросу о профилактике тромбофилий при беременности у женщин с циркулирующей антифосфолипидных антител и акушерской патологией. Современные технологии в преф. перинатальной и материнской смертности: тезисы Всероссийского Пленума ассоциации акуш.-гинекологов. М, 2000. 176-177.
10. Зильбер М. Ю. Диагностика и лечение гипотиреоза у беременных: методические рекомендации. Екб; 2003.
11. Эндокринология: национальное руководство. Под редакцией Дедова И. И., Мельниченко Г. А. М; ГЭОТАР-Медиа, 2008.

## Распространенность и структура тиреопатий после естественной и хирургической менопаузы у женщин 45–55 лет в регионе с легким дефицитом йода

Е. Г. Дерябина, Н. В. Башмакова

ФГУ «Уральский НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

### The incidence and features of thyroid diseases in natural and surgical menopausal women at the age of 45–55 years who lived in the territory with mild iodine deficiency

E. G. Deryabina, N. V. Bashmakova

Federal Agency of High-Tech Medicine, Ural Research Institute of Maternity and Infancy Welfare, Ekaterinburg, Russia

**Резюме**

**Цель:** сравнительный анализ распространенности и структуры патологии щитовидной железы (ЩЖ) после естественной (ЕМ) и хирургической менопаузы (ХМ) у женщин 45–55 лет в регионе с легким дефицитом йода.

**Материал и методы:** популяционное исследование 654 женщин в возрасте 45–55 лет, выбранных случайным способом по базе данных обязательного медицинского страхования г. Екатеринбурга и из числа прооперированных в объеме пангистерэктомии в перименопаузальный период на базе ФГУ «Уральский НИИ ОММ Росмедтехнологий». Были выделены две группы женщин: 184 после ЕМ и 142 после ХМ. Исследовали тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин и антитела к тиреоидной пероксидазе, УЗИ ЩЖ. Статистический анализ включал критерий Стьюдента, хи-квадрат, коэффициенты корреляции.

**Результаты:** гипотиреоз вследствие аутоиммунного тиреоидита встречался в 2,3 раза чаще после ЕМ, чем после ХМ. По частоте послеоперационного гипотиреоза различий между группами не было. Причиной гипотиреоза в равной степени были диффузный токсический зоб и функциональная автономия ЩЖ. У женщин после ХМ в 1,4 раза чаще выявляли низко нормальный ТТГ, в 1,7 раз чаще — диффузный зоб, на 21,6% чаще — узловой зоб.

**Выводы:** наиболее распространенной патологией ЩЖ у женщин после менопаузы любой этиологии были гипотиреоз и узловые формы зоба. После ЕМ чаще встречались аутоиммунные тиреопатии, после ХМ—тиреопатии, связанные с дефицитом йода.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, хирургическая менопауза, гипотиреоз, узловой зоб.

**Resume**

**The purpose:** to compare the incidence and features of thyroid diseases in natural and surgical menopausal women at the age of 45 — 55 years who lived in the territory with mild iodine deficiency.

**Material and methods:** population study of randomly chosen 654 women at the age of 45–55 years. Among surveyed two groups were taken out: 184 natural menopausal (NM) women and 142 surgical menopausal (SM) women after hysterectomy with bilateral ovariectomy. Thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine and autoantibodies to thyroperoxidase (AbTPO), thyroid ultrasound were measured in both groups.

Е. Г. Дерябина — к. м. н., старший научный сотрудник отделения экологической репродуктологии;

Н. В. Башмакова — д. м. н., профессор, Заслуженный врач РФ, зам. директора по НИР.