

*На правах рукописи*

**СЕНТЮРИНА**

Лидия Борисовна

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ  
ОСОБЕННОСТЕЙ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА  
В УСЛОВИЯХ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ  
В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ. ВЫБОР ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ.**

14.00.05 - внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

#### **Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор **Киселева Татьяна Петровна**

#### **Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор **Кустова Ника Ивановна**

доктор медицинских наук, профессор **Терещенко Ирина Владимировна**

#### **Ведущая организация**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится « 13 » декабря 2006 г. в \_\_\_ час. на заседании диссертационного совета Д.208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (620028, г. Екатеринбург, ул., Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17, и авторефератом - на сайте академии [www.usma.ru](http://www.usma.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2006г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Е.Д. Рождественская**

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность проблемы.** Частота патологии ЩЖ среди всех возрастных групп составляет 10-15% от всей патологии (ВОЗ,1998). Около 17% женщин имеют заболевания щитовидной железы до наступления беременности (Мельниченко Г.А., Фадеев В.В, Дедов И.И., 2003). Распространенность заболеваний щитовидной железы среди пациенток фертильного возраста неуклонно растет и во многом определяется хроническим дефицитом йода и отсутствием планомерной системы его профилактики на территории Российской Федерации (Герасимов Г.А, Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю., 2002). Проблема является актуальной для Уральского региона, так как распространенность зоба составляет 26,3% (Терещенко И.В., 2004).

В последнее десятилетие активно изучаются особенности функционирования ЩЖ во время беременности в условиях нормы и патологии, взаимосвязи между ЩЖ матери и фетальной ЩЖ (Мельниченко Г.А, Лесникова С.В., 1999; Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И., 2003; Glinoe D., Delange F, 1992). При этом, встречаемость манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2-1% случаев, субклинического первичного гипотиреоза - 7-10% среди женщин (ВОЗ,1998).

Самой частой причиной (до 80%) первичного спонтанного гипотиреоза является исход АИТ (Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремницкая В.М, 2002). АИТ, осложнённый гипотиреозом, может быть причиной невынашивания беременности или рождения ребёнка с различными фетопатиями как следствие дефицита йода. Сочетание беременности и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы является одной из актуальных проблем (Glinoe D., 1996; Heithorn R., Hauffa В.Р., 1999; Klein R.Z., Mitchell M., Sargent J., 2003).

Вопросы терапевтической тактики при аутоиммунном тиреоидите вне беременности неоднократно обсуждались и в настоящее время решаются согласно принятому Консенсусу (Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А., 2002). Во время беременности подходы к лечению АИТ в случае выявления манифестного или субклинического гипотиреоза одинаковы (Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., 2004). При обсуждении проблемы назначения индивидуальной профилактики беременной женщине, проживающей в районе зобной эндемии, имеющей в анамнезе аутоиммунный тиреоидит, возникает ряд спорных вопросов (Braverman L.E., 1990; Glinoe D., 1997; Haddou J.E., 1999;). На сегодняшний день отсутствуют достаточно представительные исследования, которые доказали бы повышение частоты аутоиммунного тиреоидита и связанных с ним нарушений функции щитовидной железы как существенных последствий программ йодной профилактики (Дедов И.И, Герасимов Г.А, Свириденко И.Ю., 1999). Сведения, опубликованные за последние десять лет, остаются

ся противоречивыми. Необходимость проведения групповой и индивидуальной йодной профилактики в предгравидарный период и во время беременности неоднократно подтверждалась в работах, проведенных отечественными и зарубежными авторами (Суплотова Л.А., Сметанина С.А., Храмова Е.Б., 2004, Glinoer D., 1997). На сегодняшний день имеются лишь косвенные доказательства роли йода в развитии аутоиммунной патологии (Pennington J., 1990; Many M., Mestdagh C., 1992; Klein R.Z., 2001). Проблеме применению йода при АИТ уделялось внимание отечественными авторами (Герасимов Г.А., Петунина Н.А., 1993; Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Шишкина А.А.; 2004). Однако до настоящего времени имеются спорные мнения о назначении препаратов йода пациенткам с АИТ во время беременности (Klein R.Z., Mitchell M., Sargent J., 2003). Необходимость приема йода для плода на протяжении всего периода гестации и лактации требует подтверждения или опровержения гипотезы об отрицательном влиянии профилактических доз йода на течение АИТ.

Учитывая вышеизложенное, научно-практический интерес имеет выработка тактики ведения женщин, страдающих АИТ, во время беременности. Уточнение алгоритма ведения женщин с АИТ во время беременности способствовало бы своевременной коррекции тиреоидного статуса матери и, как следствие, полноценному развитию будущего ребенка.

**Цель исследования:** дать терапевтическую оценку клиническим, функциональным и иммунологическим особенностям течения аутоиммунного тиреоидита на фоне индивидуальной йодной профилактики и определить их значение в выборе критериев диагностики и лечения в период гестации.

**Задачи исследования:**

1. Изучить уровни тиреотропного и тиреоидных гормонов в сыворотке крови у больных женщин репродуктивного возраста с АИТ вне и в период гестации и у здоровых беременных.
2. Оценить антропометрические и клинико-лабораторные показатели у больных с АИТ в период гестации на фоне медикаментозной терапии и индивидуальной йодной профилактики.
3. Оценить иммунологические показатели и динамику объема щитовидной железы у больных с АИТ на предгравидарном этапе и во время гестации на фоне лечения левотироксином и без медикаментозной терапии.
4. Выявить наличие и оценить роль коррелятивных связей между показателями функциональной активности щитовидной железы и сроком

гестации условиях индивидуальной йодной профилактики на фоне медикаментозной терапии АИТ.

5. Провести клинико-статистический анализ гестационного периода и раннего периода новорожденности у больных с АИТ в условиях индивидуальной йодной профилактики.

6. Разработать терапевтический алгоритм выявления и медикаментозной терапии АИТ в предгравидарный период и во время беременности при применении профилактических доз йода на основании исследования эффективности терапии АИТ тиреоидными препаратами и наблюдением без лечения.

#### **Научная новизна:**

1. Впервые изучены антропометрические и клинико-лабораторные показатели у больных АИТ на фоне приема профилактических доз йода, а также влияние индивидуальной йодной профилактики на течение АИТ во время гестации.

2. Доказано, что профилактические дозы йода не усугубляют течение аутоиммунного тиреоидита во время беременности.

3. Предложен терапевтический алгоритм предгравидарной подготовки женщин, страдающих АИТ, позволяющий сохранить эутиреоидный статус во время гестации как залог полноценного развития ребенка.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Степень проявления антропометрических, клинических и функциональных изменений при АИТ во время гестации взаимосвязана с уровнем тиреотропина в сыворотке крови, объёмом ЩЖ, а также со сроком беременности;

2. Профилактические дозы йода в период гестации не оказывают отрицательного воздействия на течение АИТ.

3. Предложенный терапевтический алгоритм уменьшает риск прогрессирования клинических и иммунологических показателей АИТ в условиях индивидуальной йодной профилактики во время гестации и способствует рождению здорового ребенка.

#### **Практическая значимость работы:**

- обосновано отсутствие отрицательного влияния профилактических доз йода на течение АИТ во время гестации;

- внедрен разработанный терапевтический алгоритм индивидуальной комплексной тактики ведения АИТ в предгравидарный период и во время беременности во врачебную практику врача-интерниста.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены и обсуждены:

1. На Всероссийской научно- практической конференции, посвящённой актуальным вопросам эндокринологии (Пермь, 1999).

2. На научно-практическом обществе эндокринологов Свердловской области и г. Екатеринбурга (1999).

3. На научно-практических конференциях врачей-терапевтов, эндокринологов МУ ГКБ № 40 (Екатеринбург, 2000).

4. На IV Всероссийском конгрессе эндокринологов (Санкт-Петербург, 2001).

5. На юбилейной конференции, посвященной 25-летию городского эндокринологического центра (Екатеринбург, 2001).

6. На 36 ежегодном конгрессе Международного общества по изучению патофизиологии беременности (Москва, 2004).

7. На объединённых научно-практических конференциях врачей – гинекологов и эндокринологов, терапевтов (Екатеринбург, 2000, 2004, 2005, 2006).

8. На V Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2006).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 7 - в центральной печати.

**Структура и объём работы.** Диссертация изложена на 126 страницах и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (196 источников: 103 отечественных и 93 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 47 таблицами и 3 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы.** Работа проводилась в 2004 - 2006 гг. на кафедре внутренних болезней № 1 (зав. каф.- д.м.н., профессор О.Г.Смоленская) Государственного образовательного учреждения профессионального высшего образования «Уральская государственная медицинская академия» (ректор - член-корр. РАМН, академик РАЕН, д.м.н., профессор А.П.Ястребов; с 2005 г. – ректор – д.м.н., профессор С.М.Кутепов) на базе Городской клинической (многопрофильной) больницы № 40 г. Екатеринбурга (главный врач - д.м.н., Ф.И.Бадаев).

В основу диссертации положены данные открытого когортного проспективного исследования выборки 78 больных АИТ женщин в период гестации, с параллельным контролем двух групп (50 здоровых беременных и 36 женщин, страдающих АИТ вне беременности). Всего обследовано 164 женщины, из них с АИТ - 114 больных, у 24 из которых диагноз выявлен впервые. Внегоспитальный этап наблюдения осуществлялся в амбулаторно-консультативном отделении на базе МУ ГКБ № 40 и в женских консультациях г. Екатеринбурга. Стационарное обследование и лечение больных проводилось на базе отделений патологии беременных, операционно-родового блока МУ ГКБ № 40.

*Диагностика АИТ* устанавливалась на основе клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых (Мельниченко Г.А., 2002).

Формулировка клинического диагноза АИТ проводилась согласно классификации аутоиммунного тиреоидита (Кустова Н.И., Киселёва Т.П. 1986), дополненной в 1991 году (Калинин А.П., Киселёва Т.П.).

Степень увеличения ЩЖ определялась по данным пальпации с учетом классификации ВОЗ (1994), в последующем объем ЩЖ уточнялся проведением УЗ - исследования с учетом критериев и рекомендаций ВОЗ, 1999 (Дедов И.И., 2000).

Всего в исследование было включено 78 женщин, возраст которых колебался от 16 до 39 лет, средний возраст составил  $27,4 \pm 3,0$  лет. Была проанализирована зависимость размеров ЩЖ от длительности заболевания АИТ и показано, что достоверно чаще ( $P \leq 0,05$ ) у 43 больных (55,1 %) с давностью заболевания от 1 до 10 лет отсутствовало увеличение ЩЖ (объем ЩЖ =  $12 \pm 2,31$  см<sup>3</sup>). Проанализировано распределение больных АИТ в зависимости от возраста и размеров ЩЖ. Наибольшую группу пациентов - 61 чел. (78%) - составили женщины в возрасте 20-29 лет, у которых зарегистрировано увеличение объема ЩЖ по данным УЗИ:  $21 \pm 1,68$  см<sup>3</sup>. Четкой зависимости увеличения объема ЩЖ при АИТ от возраста не выявлено. Контрольную группу составили 50 здоровых беременных и 36 женщин, страдающих АИТ вне беременности уроженок Урала, в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст  $31 \pm 5,5$  год).

*При клиническом обследовании* больных использовались основные и дополнительные клинические методы диагностики: анализировались субъективные жалобы, история развития заболевания, особенности семейного анамнеза; данные объективного исследования: общий осмотр больных, изучение состояния отдельных органов и систем. Применялись инструментальные методы исследования: антропометрия (масса тела с вычислением ИМТ) термометрия, инструментальные методы исследования: сосудов - АД, САД, ДАД (непрямой аускультативный метод) и сердца - ЭКГ. Пациентки, имевшие артериальную гипертензию во время беременности, были обучены режиму самоконтроля артериального давления (СКАД) на различных этапах наблюдения.

*Лабораторное обследование* включало: общий анализ крови по триместрам беременности (определялось количество эритроцитов, гемоглобина, цветовой показатель, СОЭ, лейкоцитарная формула, лимфоциты), биохимические тесты: уровень капиллярной гликемии утром натощак.

*Функционально-иммунологические обследования* ЩЖ проводились в иммунологической лаборатории Городского Центра Лабораторной Ди-

агностики заболеваний матери и ребенка г. Екатеринбурга (директор Центра, д.м.н., проф. Я.Б. Бейкин). Уровень ТТГ и свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови определяли методом усиленной люминесценции (ультрачувствительный «Амерлайт»). Антитела к пероксидазе определяли методом иммуноферментного анализа с хемилюминесцентной детекцией (фирма «Амеркард»).

*Изучение объема ЩЖ*, визуализация объемных образований различной акустической плотности в ткани ЩЖ и окружающих тканях проводилось при помощи ультразвукового исследования на аппарате «АЛОКА-1300» (рег.№738103М, Япония) в рентгенологическом отделении ГКБ №40. УЗИ осуществлялось с помощью линейных и секторных датчиков с частотой 7,5 мГц, оценивали экзогенность и экоструктуру ЩЖ, ее расположение и подвижность. Объем ЩЖ рассчитывался по формуле J.Vrunn (1981): объем ЩЖ=[ПД(ШД x ДД x ТД) + ЛД(ШД x ДД x ТД)] x 0,479.

*Аспирационную тонкоигольную пункцию* из долей и перешейка ЩЖ проводили по общепринятой методике (Герасимов Г.А., Петунина Н.А., 1999).

*При диагностике гипертонической болезни* учитывались рекомендации ВОЗ (1999).

*Критериями включения в исследование* явились: устное согласие больного; возраст беременных, страдающих АИТ, 18-44 года; наличие манифестного и субклинического гипотиреоза, обусловленного АИТ.

*Критериями исключения* из исследования служили симптомы умеренной (II стадии) и тяжелой (III стадии) артериальной гипертензии (АД >160-179/100-109 мм рт. ст. и АД  $\geq$ 180/110 мм рт. ст. соответственно); наличие признаков тяжелого токсикоза I половины беременности.

В зависимости от функционального состояния ЩЖ при АИТ, больные были разделены на две группы: группа 1 (36 пациентов, не получавших лечение тиреоидными препаратами) и группа 2 (42 пациента, принимавшие левотироксин). Средний возраст составил в группе 1 -  $26 \pm 3,1$  лет, в группе 2 -  $27,8 \pm 3,3$  года. Средний стаж АИТ составил в группе 1 -  $2,9 \pm 0,79$  лет, а в группе 2 -  $5,36 \pm 1,14$  года. Всем больным АИТ проводился анализ функциональных параметров, иммунологических тестов, УЗИ ЩЖ при первичном обследовании, в сроке 20-28 недель и также через 9 мес. после родов. Дополнительно уровень ТТГ и СТ4 оценивался в 10 - 14 недель гестации. В оценке эффективности терапии учитывалось самочувствие пациентов, сохранение эутиреоидного состояния женщины, стабильность или уменьшение объема ЩЖ, уменьшение размера или исчезновение «узловых» образований ЩЖ. Учитывались данные инстру-



ментального обследования (величина АД), лабораторные данные (показатели общего анализа крови).

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программ «STATGRAPHICS» и «STATISTICA 6.0» (Stat-Soft, 2001). Применялись методы суммарных статистик (подсчет средних значений в группах, стандартных ошибок), корреляционного анализа, F – статистик и распознавания образов для анализа уровней значимости отличий. Результаты представлены в виде среднеарифметического значения  $\pm$  стандартная ошибка, а также в процентах (%). Достоверность разности между двумя средними показателями или относительными показателями определялись по критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Сравнение количественных показателей малых выборок осуществлялось при помощи методов непараметрической статистики (U- критерий Манна-Уитни). Для статистической обработки использовался метод многофакторной статистики - дискриминантный анализ (распознавание образов).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Исходные клинические, функциональные и иммунологические проявления аутоиммунного тиреоидита в период гестации.**

За указанный период проведено клиническое исследование 78 больных АИТ в период гестации и через 9 месяцев после нее. Анализ течения АИТ на фоне приема профилактической дозы йода в количестве 200 мкг/сутки проводился в двух равнозначных группах пациенток, сформированных в зависимости от функциональной активности ЩЖ. В обеих исследуемых группах проведен анализ уровней ТТГ, СТ4 и морфологической структуры щитовидной железы перед зачатием или в ранние сроки беременности. Пациенты группы 1 в большинстве представлены больными, находящимися в эутиреоидном состоянии - 60%, диагноз манифестного гипотиреоза выявлен у 6% больных, обратившихся в поздние сроки; у 6% больных зарегистрирован субклинический (ятрогенный) гипертиреоз, у 3% зарегистрирован субклинический гипотиреоз. В группе 2 больные распределились следующим образом: наибольшую величину составили больные с вновь выявленным манифестным гипотиреозом – 52%; 26% больных имели клинические проявления декомпенсированного гипотиреоза; субклинический гипотиреоз выявлен у 7% больных, субклинический гипертиреоз у 5%.

При сравнении патологии внутренних органов выявлены достоверно значимые различия между группой 1 и группой контроля при заболеваниях ЖКТ (33,3%;  $P=0,047$ ); между группой 2 и контрольной груп-

пой при инфекции МВП (12%;  $P=0,027$ ), при заболеваниях ЖКТ (33,3%;  $P=0,049$ ). Имеются достоверные отличия ( $P=0,001$ ) между 78 исследуемыми пациентками и пациентками контрольной группой (50 человек) при анализе жалоб на сухость кожи, слоистость ногтей, сонливость, склонность к запорам. Достоверно отличимы ( $P=0,002$ ) количества пациентов с жалобами на слабость и вялость в исследуемой и контрольных группах. Анализ данных общего осмотра, показателей инструментального и лабораторного обследования пациентов представлен в табл. 1.

Таблица 1  
Антропометрическая характеристика, результаты инструментального, лабораторного исследований и сроки первичного обращения обследуемых групп

Сравниваемые параметры	1 группа	2 группа	Контрольная группа
Средний рост (см)	163 ± 0,65 <sup>ns</sup>	165 ± 0,6 <sup>ns</sup>	163 ± 0,57
ИМТ (кг/см <sup>2</sup> )	23,03 <sup>ns</sup>	23,8 <sup>ns</sup>	23,6
Срок первичного обращения (нед)	19,5 ± 1,46**	14,2 ± 1,2***	12,5 ± 1,6
САД, мм рт. ст.	120,4 ± 4,8 <sup>ns</sup>	148,3 ± 4,2*	118,2 ± 7,38
ДАД, мм рт. ст.	76,2 ± 5,6 <sup>ns</sup>	88,6 ± 2,5*	75,2 ± 4,8
ЧСС, уд/мин	72,4 ± 3,1 <sup>ns</sup>	72,3 ± 2,5 <sup>ns</sup>	74,5 ± 3,2
Гликемия, ммол/л	4,9 ± 1,5 <sup>ns</sup>	4,82 ± 1,6 <sup>ns</sup>	4,4 ± 1,2

*Примечание:* P – достоверная величина по отношению к группе здоровых беременных – контрольная группа; \* –  $P = 0,02$ ; \*\* –  $P = 0,03$ \*\*\*; -  $P = 0,04$ ; <sup>ns</sup> - нет достоверных различий между пациентками группы 1 и 2 по отношению к группе контроля.

У 3 больных (4%) была выявлена брадикардия, пониженное артериальное давление за счет систолического давления, у 72 больных (92%) частота пульса была в пределах нормы, тахикардия выявлена у троих больных (4%). У 11 человек (14%) с некомпенсированным гипотиреозом артериальное давление было повышенным: «мягкая» артериальная гипертензия (САД 140-159/ДАД 90-99 мм рт. ст.) Высокое нормальное АД (САД 130-139/ДАД 85-95 мм рт. ст.) зарегистрировано при первичном обращении у 6 пациентов (7,6%) группы 2.

При анализе уровней САД выявлены достоверные отличия ( $P=0,02$ ) между пациентами группы 2 и контрольной группой (148,3 ± 4,2 мм рт. ст. и 118,2 ± 7,38 мм рт. ст. соответственно). Достоверное отличие ( $P=0,02$ ) также получено при сравнении уровней ДАД между пациентами группы 2 и контрольной группой (88,6 ± 2,5 мм рт. ст. и 75,2 ± 4,8 мм рт.

ст. соответственно). Как видно из представленных данных, у пациенток с АИТ группы 2 преобладала частота «мягкой» артериальной гипертензии, в то время как в группе здоровых беременных повышения АД не наблюдалось.

#### Анализ тактики ведения больных аутоиммунным тиреодитом в период гестации.

Среди больных АИТ в группе 1, получавших только профилактическую дозу йода без терапии тиреоидными гормонами в течение беременности, отмечается уменьшение размеров ЩЖ с тенденцией к нормализации по данным волнометрии: с  $15,95 \pm 1,13 \text{ см}^3$  на момент зачатия до  $13,58 \pm 1,27 \text{ см}^3$  после родов через 9 месяцев ( $P=0,047$ ). Корреляция между отсутствием «роста» ЩЖ и сроком беременности на фоне приема профилактической дозы йода достоверна и составляет  $r = 0,84$  при  $P=0,001$ .

При обследовании функции ЩЖ у пациенток группы 2 выявлена положительная динамика в течении АИТ во время гестации (см. табл. 2).

Таблица 2

Объем ЩЖ, уровень ТТГ у обследуемых пациенток в течение периодов беременности и лактации

Сравнимые параметры	Группа 1		Группа 2	
	Исходные данные (n=21)	После родов (n=22)	Исходные данные (n=37)	После родов (n=29)
ТТГ, мЕд/л	$2,23 \pm 0,56$	$6,04 \pm 1,38^{***}$	$12,06 \pm 3,61$	$5,86 \pm 2,91^{**}$
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	$15,95 \pm 1,13$	$13,58 \pm 1,27$	$16,78 \pm 1,75$	$13,46 \pm 1,15^*$

*Примечание:* – достоверность различий рассчитана по отношению к исходным данным; \* -  $P = 0,03$ ; \*\* -  $P = 0,007$ ; \*\*\* -  $P = 0,004$ .

Через 9 месяцев терапии левотироксином на фоне йодной профилактики уровень ТТГ снизился и составил  $5,86 \pm 2,91$  мЕд/л ( $P=0,007$ ). Выявлена достоверная прямая коррелятивная связь между уровнем ТТГ и сроком беременности на фоне приема тиреоидных препаратов и профилактической дозы йода ( $r=0,78$  при  $P=0,002$ ).

Отмечено достоверное ( $P=0,04$ ) уменьшение объемов ЩЖ с момента зачатия ( $16,78 \pm 1,75 \text{ см}^3$ ) и сроку беременности 20-28 недель

(13,29 ± 1,49 см<sup>3</sup>), а также сохранение нормального (P=0,03) объема ЦЖ через 9 месяцев после родов (13,46 ± 1,15 см<sup>3</sup>). При сравнении уровней ТТГ у пациенток обеих групп в сроке 20-28 недель достоверно значимых отличий не выявлено (ТТГ=2,71 ± 0,64 мЕд/л для группы 1 и ТТГ=2,41 ± 0,56 мЕд/л для группы 2; P>0,05).

При сравнении не выявлено отличия уровней ТТГ в группах 1 и 2 через 9 мес. (6,04 ± 1,38 мЕд/л 5,86 ± 2,91 мЕд/л соответственно; P>0,05). Однако следует отметить, что уровень ТТГ в группе 1 на фоне йодной профилактики в течение беременности оставался в пределах нормы, что подтверждает гипотезу об отсутствии отрицательного влияния физиологических доз йода при АИТ во время беременности.

Отмечалась положительная динамика в самочувствии больных на фоне проводимого лечения, уменьшилось количество предъявляемых жалоб. У пациентов группы 2 во втором триместре достоверно снизилось САД (128,2 ± 4,9 мм рт. ст.; P=0,02) и ДАД (80,1 ± 3,4 мм рт. ст.; P=0,03), а также достоверно отличимы (P=0,04) показатели уровня гемоглобина исходно и в сроке 20-28 недель: 109,6 ± 7,8 г/л и 118,0 ± 4,6 г/л соответственно.

#### **Сравнительная характеристика клинических признаков АИТ у больных с разными сроками начала приема профилактической дозы йода**

Женщины обеих групп (78 чел.) получали профилактическую дозу для плода (200 мкг/сутки). В зависимости от сроков начала приема профилактической дозы йода каждая группа была разделена на три подгруппы (табл. 3): подгруппа I – беременные женщины, принимавшие препараты йода с 20 недели беременности (средний возраст - 26,7 ± 1,1 год); подгруппа II - беременные женщины, принимавшие препараты йода с 12 недели беременности (средний возраст - 25,9 ± 1,3 года); подгруппа III – беременные женщины, принимавшие препараты йода с зачатия (средний возраст - 25,2 ± 1,5 года).

Таблица 3

Распределение больных обеих групп по подгруппам в зависимости от сроков начала приема профилактических доз йода

Сроки начала приема йода	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=42)	Контрольная группа (n=50)

подгруппа I (с 20 недели)	7	8	10
подгруппа II (с 12 недели)	12	10	15
подгруппа III (с зачатия)	17	24	25

При сравнительном анализе размеров щитовидной железы у женщин *группы 1* на фоне приема профилактических доз йода во всех трех подгруппах (табл. 4) отрицательной динамики не выявлено. Объемы ЩЖ в подгруппах с более ранним приемом препаратов йода (II,III) оставались в пределах нормы в сроке 20-28 недель и были достоверно меньше, чем в подгруппе I с более поздним началом приема йода ( $13,0 \pm 4,3 \text{ см}^3$ ;  $P=0,043$  и  $12,25 \pm 3,1 \text{ см}^3$ ;  $P=0,03$  соответственно).

Таблица 4

Сравнительная оценка объема ЩЖ больных группы 1  
в зависимости от сроков начала приема йода

Подгруппы	I (n= 7)	II (n= 12)	III (n= 17)
Объем ЩЖ, $\text{см}^3$			
Исходные данные	$22,24 \pm 6,0$	$14,03 \pm 3,10$	$16,47 \pm 2,25$
На момент зачатия	$14,0 \pm 4,6$	$17,5 \pm 5,1^{\text{ns}}$	$16,5 \pm 2,25^{\text{ns}}$
В сроке 28 недель	$18,0 \pm 6,1$	$13,0 \pm 4,3^*$	$12,25 \pm 3,1^{**}$
После родов	$12,6 \pm 3,2$	$16,75 \pm 3,4^{***}$	$10,92 \pm 2,6$

*Примечание:* уровни достоверных отличий рассчитаны с применением U – критерия Манна-Уитни; \*  $P = 0,043$ ; \*\*  $P = 0,03$ ; \*\*\*  $P = 0,032$ ; ns – нет достоверных отличий.

Проведенный анализ показал, что среди больных, принимавших профилактические дозы йода с зачатия отмечалась положительная тенденция к нормализации объема ЩЖ, а у больных с началом приема йода в поздние сроки (с 20 недели) имеется тенденция к росту объема ЩЖ через 6 месяцев наблюдения. Образование «псевдоузлов» после родов отмечено в подгруппе больных, принимавших препараты йода в сроке после 20 недель беременности  $43 \pm 19\%$ , тогда как среди женщин с более ранними сроками начала приема йода случаев образования новых узлов нет ( $P=0,04$ ). У больных в подгруппе III с началом приема йода с момента зачатия роста или образования новых узлов и кист в щитовидной железе в течение гестации не выявлено. Установлено, что на фоне эутиреоидного состояния в течение периода гестации среди больных группы 1, прини-

мавших препараты йода с зачатия, отмечалась положительная тенденция к нормализации объема ЩЖ.

Проведен сравнительный анализ размеров ЩЖ и уровня ТТГ у женщин *группы 2* в зависимости от сроков начала приема профилактических доз йода (табл. 5). Имеются достоверные отличия в объеме ЩЖ между тремя подгруппами во всех сроках наблюдения ( $P < 0,05$ ). Отмечено уменьшение объема ЩЖ на фоне лечения левотироксином и препаратами йода: для подгруппы I: с  $32 \pm 8,6 \text{ см}^3$  (исходно) до  $20 \pm 3,4 \text{ см}^3$  (20-28 недель); данные подгруппы II: с  $17 \pm 4,8 \text{ см}^3$  (исходно) до  $12,8 \pm 2,6 \text{ см}^3$  (20-28 недель); данные подгруппы III: с  $16,8 \pm 2,1 \text{ см}^3$  (исходно) до  $15,1 \pm 1,8 \text{ см}^3$  (20-28 недель). В данной группе независимо от сроков приема йода отличий в объеме ЩЖ через 9 месяцев после родов не получено:  $P > 0,05$ .

Таблица 5

Сравнительная оценка объема ЩЖ больных группы 2  
в зависимости от сроков начала приема йода

Подгруппы	I (n=8)	II (n=10)	III (n=24)	Достоверность различий
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>				
Исходные данные	$32 \pm 8,6$	$17 \pm 4,8$	$16,8 \pm 2,1$	$P_{I,III}=0,02$ ; $P_{I,II}=0,02$ ; $P_{II,III} > 0,05$
На момент зачатия	$16,7 \pm 9,2$	$15,2 \pm 2,4$	$16,2 \pm 2,5$	$P > 0,05$
В сроке 20-28 недель	$20 \pm 3,4$	$12,8 \pm 2,6$	$15,1 \pm 1,8$	$P_{I,II}=0,02$ ; $P_{I,III}=0,03$ ; $P_{II,III}=0,04$
После родов	$14,48 \pm 5,6$	$13,0 \pm 2,9$	$13,6 \pm 8,4$	$P > 0,05$

*Примечание:* уровни достоверных отличий рассчитаны с применением U – критерия Манна-Уитни.

Проведен анализ эхоструктуры ЩЖ у больных с различными сроками приема йода в период гестации. Образование «псевдоузлов» в сроке 20-28 недель у больных с более ранним началом приема йода (подгруппа III) отсутствует, в отличие от подгруппы I, где прием препаратов йода осуществлялся с 20 недели гестации. После родов процентный показатель образования «псевдоузлов» достоверно выше ( $P=0,03$ ) также в подгруппе с более поздним началом приема йода. На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика уровня ТТГ: достоверно отличимы исходные уровни ТТГ в подгруппах I и III:  $9,5 \pm 7,6 \text{ мЕд/л}$  и  $1,46 \pm 0,31 \text{ мЕд/л}$  (соответственно,  $P=0,02$ ) а также достоверно отличимы ( $P=0,042$ )

уровни ТТГ в сроке 20-24 недели в обеих подгруппах:  $6,7 \pm 3,2$  мЕд/л в подгруппе I и  $1,5 \pm 0,26$  мЕд/л в подгруппе III.

### **Клиническая оценка репродуктивного периода у больных с АИТ**

При анализе акушерского анамнеза случаев его отягощенного варианта, а также случаев гинекологических заболеваний отмечено выше в группе пациенток с нарушением функции ЩЖ. Так, в группе 2 случаи гинекологических заболеваний составили 50%, тогда как в группе 1 данный показатель составил 33% ( $P=0,039$ ). Начиная с ранних сроков гестации, пациентки с АИТ представляют собой группу высокого риска по невынашиванию, развитию ФПН. Угроза прерывания была диагностирована у 42,8% пациенток в группе 2, и у 41,6% в группе 1. В контрольной группе этот показатель составил 1% ( $P=0,003$ ). ФПН имела место у пациенток группы 2 (40,4%;  $P=0,003$ ). В контрольной группе этот показатель составил 18 % ( $P=0,003$ ).

Анализ заболеваемости новорожденных в обеих группах показал, что она достоверно выше, чем в группе детей, родившихся в контрольной группе. Гипоксия средней тяжести зафиксирована у двоих новорожденных (4,8%) от женщин группы 2, что потребовало наблюдения невропатолога. Рождение крупного плода (масса тела новорожденного  $> 4.000$  кг) зарегистрировано в 2,7% случаев в группе 1 ( $P=0,05$ ) и в 4,8% случаев в группе 2 ( $P=0,005$ ). Перинатальное поражение головного мозга в виде ишемии мозга выявлено у одного новорожденного от матери группы 1 в результате травматических родов. Кардиопатия зарегистрирована у одного новорожденного в группе 2. У одного ребенка от пациентки группы 2 с впервые выявленным некомпенсированным гипотиреозом в сроке 13-15 недель был диагностирован порок сердца, потребовавший оперативного лечения в ОКБ № 1.

В контрольной группе беременных женщин данной патологии у новорожденных не выявлено. Всем новорожденным, в соответствии с требованиями ВОЗ, проводились скрининг – исследование для исключения врожденного гипотиреоза: недоношенным и соматически ослабленным - на 7-10 сутки, остальным – на 4–5 сутки. У одного ребенка от матери группы 2 выявлен транзиторный гипотиреоз. С диагнозом задержка физического развития наблюдались у детского эндокринолога в течение первого года жизни два ребенка от матерей группы 2 и один ребенок от матери группы 1. Дети осматривались детским эндокринологом в 3-5 месяцев, затем в 1 год: проводились клинический осмотр, при необходимости - исследовались уровни ТТГ, СТ4, АТ-ТПО. Нарушение функции

ЩЖ по данным уровня ТТГ отмечено у 1 из 77 новорожденных (1,3%), при этом уровень ТТГ составил 7,2 мЕд/мл.

Учитывая важность эутиреоидного состояния пациентки в предгравидарный и гестационный период, на основании проведенного исследования разработан терапевтический алгоритм профилактики и коррекции репродуктивного здоровья женщины, страдающей АИТ (см рис.1). В рамках данного алгоритма в задачи врачей – интернистов женских консультаций и районных поликлиник входит первичный осмотр женщин, страдающих АИТ или с предположительным диагнозом АИТ, перед планируемым зачатием.

Следующий этап - направление пациентки на специализированный прием беременных на базе амбулаторно-консультативного отделения многопрофильной больницы, где проводится клинко-антропометрическое обследование, УЗИ ЩЖ, определяются уровни ТТГ, СТ4 и АТ-ТПО. В случае исключения диагноза АИТ в соответствии с критериями Консенсуса (2002 г.), за 6 месяцев до зачатия пациентке назначается йодид калия (200 мкг/сут).

В течение беременности проводится повторный осмотр в малых сроках и, при необходимости, через 3 месяца. В случае обнаружения УЗ – признаков АИТ и наличием повышенного содержания АТ-ТПО у больной на стадии предгравидарной подготовки тактика определяется уровнем ТТГ. При уровне ТТГ > 5 мЕд/л назначается лечение левотироксином (1,9 – 2,2 мкг/кг) до гестации с целью снижения уровня ТТГ до нормальных цифр. При нормальном уровне ТТГ рекомендуется определение ТТГ, СТ4 через 3 месяца.

Больным с АИТ во время гестации назначается лечение левотироксином (1,9 – 2,2 мкг/кг) и калий йодидом (200 мкг/сутки) под контролем ТТГ 1 раз в триместр с целью поддержания уровня ТТГ в пределах нормы. ТАБ ЩЖ проводится при подозрении на злообразование.

После родов осмотр ребенка проводится детским эндокринологом в возрасте 3-5 месяцев и в 1 год.



## ВЫВОДЫ

1. При сравнительной оценке уровней тиреотропного и тиреоидных гормонов в сыворотке крови у больных с АИТ во время беременности выявлен субклинический (10%) и манифестный (58%) гипотиреоз. У 26% больных с АИТ в начале гестации ранее выявленный гипотиреоз был в состоянии декомпенсации, тогда как у больных женщин репродуктивного возраста с АИТ вне гестации и у здоровых беременных нарушения функции щитовидной железы не отмечалось.

2. Медикаментозная терапия и прием профилактической дозы йода способствует нормализации клинических и иммунологических показателей у больных АИТ в течение периода гестации. Показано наличие коррелятивной связи между динамикой изменения уровней ТТГ и САД, ТТГ и ДАД на фоне лечения тиреоидными препаратами ( $r = 0,78$  при  $P = 0,002$  и  $r = 0,72$  при  $P = 0,002$  соответственно).

3. У больных с АИТ на стадии предгравидарной подготовки выявлено превышение уровня АТ-ТПО в 2 и более раз. При этом динамика объема ЩЖ на фоне приема профилактической дозы йода достоверно коррелировала со сроком гестации ( $r = 0,84$  при  $P = 0,001$ ).

4. Показано, что уровень ТТГ достоверно коррелирует со сроком гестации на фоне лечения левотироксином и сроком начала приема профилактической дозы йода ( $r = 0,78$  при  $P = 0,002$ ).

5. Проведение индивидуальной йодной профилактики у больных с АИТ в период гестации способствует уменьшению частоты акушерских осложнений и осложнений раннего периода новорожденности.

6. Разработанный терапевтический алгоритм выявления и лечения АИТ позволяет применять его на стадии предгравидарной подготовки и во время гестации.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимизации тактики ведения больных с АИТ на стадии предгравидарной подготовки и в каждый триместр во время гестации рекомендуется динамическое исследование антропометрических данных, уровней ТТГ, СТ4, АТ-ТПО с учетом данных УЗИ.

2. Больных с АИТ следует рассматривать как группу высокого риска, требующую наблюдения на стадии планирования беременности и

в процессе гестации для своевременного выявления и лечения нарушения функции ЩЖ и патологии внутренних органов.

3. Больным с АИТ рекомендован прием препаратов йода в качестве анте - и постнатальной профилактики в связи с отсутствием их отрицательного влияния на антропометрические, иммунологические и клинко-лабораторные показатели АИТ в гестационный период.

4. Применение предложенного терапевтического алгоритма показано у больных АИТ до и во время периода гестации.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Трельская Н.Ю. Анализ патологии щитовидной железы у беременных женщин г. Екатеринбурга [Текст] / Н.Ю. Трельская, М.Ю. Зильбер, Л.Б. Сентюрина // Актуальные вопросы эндокринологии: тез.докл. II Всероссийской науч. - практ. конф. - Пермь, 1999. - С. 86-87.
2. Киселева Т.П. Тактика при аутоиммунном тиреоидите во время беременности [Текст] / Т.П. Киселева, Л.Б. Сентюрина, Е.Н. Попкова // тез.докл. III Всероссийского конгресса эндокринологов. – СПб., 2001.- С. 312–313.
3. Киселева Т.П. Течение и лечение аутоиммунного тиреоидита во время беременности [Текст] / Т.П. Киселева, Л.Б. Сентюрина // Материалы юбилейной конференции, посвященной 25-летию Городского эндокринологического центра. - Екатеринбург, 2001.- С. 75.
4. Зильбер М.Ю. Эффективность диагностических и лечебных технологий при патологии щитовидной железы [Текст] / М.Ю. Зильбер, Г.Г. Урванцева, Л.Б. Сентюрина // Материалы юбилейной конференции, посвященной 25-летию Городского эндокринологического центра. - Екатеринбург, 2001. – С.61.
5. Сентюрина Л.Б. Опыт совместного ведения беременных с эндокринной патологией акушерами-гинекологами и эндокринологами [Текст] / Л.Б. Сентюрина, М.Ю. Зильбер, Е.О. Ударцева // Материалы юбилейной конференции, посвященной 25-летию Городского эндокринологического центра. - Екатеринбург, 2001.- С.72.
6. Киселева Т.П. Влияние профилактических доз йода на течение аутоиммунного тиреоидита во время беременности [Текст] / Т.П. Кисе-

- лева, Л.Б. Сентюрина // тез.докл. III Всероссийского Тиреологического конгресса. – М., 2004. С. 163-164.
7. Гиперпролактинемия и беременность [Текст] / М.Г. Аскерова, М.К. Киселева, О.В. Коровникова, Л.Б. Сентюрина // тез. докл. 36 ежегодного конгресса Международного общества по изучению патофизиологии беременности. – М., 2004. – С. 68.
  8. Сентюрина Л.Б. Тактика эндокринолога в наблюдении и лечении женщин, страдающих гипотиреозом, в период гестации [Текст] / Л.Б. Сентюрина // Сб. трудов юбилейной научно-практической конференции «Специализированная медицинская помощь», посвященной 75- летию медицинской службы и 10–летию госпиталя ГУВД Свердловской области.- Екатеринбург, 2005. – С. 472-473.
  9. Киселева Т.П. Йодная профилактика у больных аутоиммунным тиреоидитом в период гестации [Текст] / Т.П. Киселева, Л.Б. Сентюрина // тез.докл. V Всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 2006.- С. 315.
  10. Тактика подготовки, ведения беременности и родоразрешения при гиперпролактинемиях [Текст] / Л.Б. Сентюрина, Т.П. Киселева, М.Г. Аскерова, М.К. Киселева, И.Х. Байрамова, А.Б. Бакуринских // тез.докл. V Всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 2006.- С. 418.
  11. Киселёва Т.П. Клинические особенности аутоиммунного тиреоидита в период гестации на фоне индивидуальной йодной профилактики [Текст] / Т.П. Киселева, Л.Б. Сентюрина // Материалы I Национального конгресса терапевтов. – М., 2006. – С. 96.
  12. Павлов Б.С. Демографическое здоровье населения как основа социально-экономического развития региона [Текст] / Б.С. Павлов, Л.Б. Сентюрина // Журнал экономической теории. – 2006.- № 4.- С. 150-154.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЗЩЖ - аутоиммунные заболевания щитовидной железы  
АИТ - аутоиммунный тиреоидит  
АТ-ТПО - антитела к тиреоидной пероксидазе  
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения  
ДАД - диастолическое артериальное давление  
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт  
ИМТ - индекс массы тела  
МВП - мочевыводящие пути  
САД - систолическое артериальное давление  
СОЭ - скорость оседания эритроцитов  
СТЗ - свободный трийодтиронин  
СТ4 - свободный тироксин  
ТАБ - тонкоигольная аспирационная биопсия  
ТТГ - тиреотропный гормон, тиреотропин  
ЧСС - частота сердечных сокращений  
ЩЖ - щитовидная железа  
ФПН - фетоплацентарная недостаточность

**СЕНТЮРИНА**

Лидия Борисовна

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ  
ОСОБЕННОСТЕЙ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА  
В УСЛОВИЯХ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ  
В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ. ВЫБОР ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ.**

14.00.05 - внутренние болезни

**Автореферат**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

---

Подписано в печать 31. 10. 2006. Формат 60x84/16

Усл. печ. л. 1,3. Тираж 120 экз.

Заказ №\_152\_ Отпечатано в типографии УГМА, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 5.