

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 616.441-006.5-008.61-008.9:618.3-06

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-24-31

## Функциональное состояние щитовидной железы новорожденных от матерей с диффузным токсическим зобом

Н.В. Ворохобина<sup>1</sup>, Ю.С. Ловкова<sup>2</sup>, А.В. Кузнецова<sup>1</sup>, Ю.В. Ковалева<sup>1</sup>, В.Л. Баранов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Родильный дом № 6 им. Проф. В.Ф. Снегирева, Санкт-Петербург, Россия

**Цель:** изучить функциональное состояние щитовидной железы у новорожденных от матерей с диффузным токсическим зобом в зависимости от уровня антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ). **Материалы и методы:** обследованы 68 новорожденных от 67 матерей с диффузным токсическим зобом. В группу контроля вошли 49 новорожденных от 49 матерей без патологии щитовидной железы. Для оценки функционального состояния щитовидной железы новорожденных определяли уровни тиреотропного гормона, свободного тироксина (свТ4), АТ-рТТГ в пуповинной крови и высчитывали коэффициент ТТГ/свТ4, который позволяет дифференцировать врожденный гипотиреоз от неонатального тиреотоксикоза. На 4-7-ой дни жизни всем новорожденным проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы. **Результаты:** новорожденные от матерей с диффузным токсическим зобом имели более низкие росто-весовые показатели, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы, и у них чаще наблюдалась гиперплазия щитовидной железы. Показано, что повышенное содержание АТ-рТТГ в сыворотке крови беременных женщин с ДТЗ и в пуповинной крови новорожденных может способствовать развитию неонатального тиреотоксикоза, выявленного у 16,2 % новорожденных. **Выводы:** повышенные уровни АТ-рТТГ в сыворотке крови матерей с диффузным токсическим зобом, особенно во второй половине беременности, и в пуповинной крови новорожденных оказывают влияние на формирование гиперплазии щитовидной железы новорожденных и способствуют развитию неонатального тиреотоксикоза.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, щитовидная железа, антитела к рецептору тиреотропного гормона, беременность, новорожденные, неонатальный тиреотоксикоз

**Для цитирования:** Ворохобина Н.В., Ловкова Ю.С., Кузнецова А.В., Ковалева Ю.В., Баранов В.Л. Функциональное состояние щитовидной железы новорожденных от матерей с диффузным токсическим зобом. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(3):24-31. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-24-31

**Контактное лицо:** Ловкова Юлия Сергеевна, juliadoktor@rambler.ru.

## Functional condition of the thyroid gland of newborns from mothers with a diffuse toxic goiter

N.V. Vorokhobina<sup>1</sup>, Y.S. Lovkova<sup>2</sup>, A.V. Kuznetsova<sup>1</sup>, Y.V. Kovalyova<sup>1</sup>, V.L. Baranov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University name after I.I. Mechnikov, St.Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Maternity Hospital № 6 named after Professor V.F. Snegirev, St.Petersburg, Russia

**Objective:** to study the functional state of the thyroid gland in newborns from mothers with diffuse toxic goiter, depending on the level of antibodies to thyroid stimulating hormone receptors (AB-rTSH). **Materials and methods:** 68 newborns from 67 mothers with diffuse toxic goiter were examined. The control group included 49 newborns from 49 mothers without thyroid pathology. To assess the functional state of the thyroid gland of newborns, we determined the levels of thyroid stimulating hormone, free thyroxine (fT4), and AB-rTSH in cord blood and calculated the TSH/fT4 coefficient, which allows us to differentiate congenital hypothyroidism from neonatal thyrotoxicosis. On the 4-7th day of life, all newborns underwent ultrasound examination (ultrasound) of the thyroid gland. **Results:** newborns from mothers with diffuse toxic goiter had lower growth-weight indices in comparison with the same indices of the control group and they often showed thyroid hyperplasia. It was shown that the increased content of AB-rTSH in the blood serum of pregnant women with diffuse toxic goiter and in the umbilical cord blood of newborns can contribute to the development of neonatal thyrotoxicosis, detected in 16.2 % of newborns. **Conclusions:** increased levels of AB-rTSH in the blood serum of mothers with DTG, especially in the second half of pregnancy, and in the umbilical cord blood of newborns affect the formation of thyroid hyperplasia in newborns and contribute to the development of neonatal thyrotoxicosis.

**Keywords:** diffuse toxic goiter, thyroid gland, antibodies to the thyroid stimulating hormone receptor, pregnancy, newborns, neonatal thyrotoxicosis.

**For citation:** Vorokhobina N.V., Lovkova Y.S., Kuznetsova A.V., Kovalyova Y.V., Baranov V.L. Functional condition of the thyroid gland of newborns from mothers with diffuse toxic goiter. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(3):24-31. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-24-31

**Corresponding author:** Julia S. Lovkova, juliadoktor@rambler.ru.

## Введение

Тиреоидные гормоны обеспечивают нормальный рост и развитие плода, дифференцировку его тканей и органов, в первую очередь, морфологическое и функциональное развитие центральной нервной системы, а также регуляцию метаболических процессов. Нормальное содержание гормонов щитовидной железы (ЩЖ) в крови обеспечивает физиологическую адаптацию к процессу родов и к изменениям температурных условий окружающей среды после рождения [1,2].

Дисфункция ЩЖ у женщины во время беременности негативно сказывается на её функциональном состоянии, а также на развитии плода и новорожденного [3]. Тиреотоксикоз — синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. Наиболее частой причиной тиреотоксикоза при беременности является диффузный токсический зоб (ДТЗ), специфическими маркерами которого являются тиреостимулирующие АТ-рТТГ [4,5]. У детей, рожденных от матерей с ДТЗ, возрастает риск аномалий развития. Лечение ДТЗ тиреостатиками во время беременности приводит к повышению частоты врожденного гипотиреоза. Антенатально гипотиреоз проявляется задержкой внутриутробного развития и брадикардией. После рождения обращают на себя внимание сонливость, гипотония, вялое сосание, пупочная грыжа, сухость и иктеричность кожных покровов. В более позднем возрасте без соответствующей коррекции и наблюдения существует риск задержки физического и психомоторного развития [6,7,8].

Весьма актуален, но мало изучен вопрос о влиянии АТ-рТТГ на функциональное состояние ЩЖ плода и новорожденного. Согласно исследованиям последних лет, тиреостимулирующие АТ-рТТГ, легко преодолевающие плацентарный барьер, у 2—3 % новорожденных от матерей с ДТЗ могут способствовать возникновению внутриутробного и неонатального тиреотоксикоза, а также формированию зоба. Его клиническая картина развивается через несколько дней после рождения. Внутриутробно сформировавшаяся гипотрофия с постнатально прогрессирующей потерей веса, тахикардия, тремор, офтальмопатия, преждевременный краниостеноз определяют тяжесть состояния новорожденного. В свою очередь тяжесть и продолжительность тиреотоксикоза обусловлена уровнем материнских АТ-рТТГ, продолжающих циркулировать в кровотоке ребенка. Обычно легкие его формы устраняются самостоятельно через 2-6 месяцев после исчезновения из кровотока ребенка материнских иммуноглобулинов или на фоне приема женщиной в период лактации терапевтической дозы тиреостатических

препаратов. Тяжелые формы, сопровождающиеся аритмией и сердечной недостаточностью, могут приводить к летальному исходу, поэтому требуют применения тиреостатиков непосредственно у новорожденных в расчете на их массу тела [9, 10, 11].

**Цель исследования** — определить объем и функциональное состояние ЩЖ у новорожденных от матерей с ДТЗ, в зависимости от уровня АТ-рТТГ в сыворотке крови.

## Материалы и методы

Работа имеет вид сравнительного открытого проспективного исследования, которое проведено в соответствие с международными стандартами GCP.

Обследованы 117 новорожденных, которые были разделены на две группы. Основную группу составили 68 детей от 67 матерей с ДТЗ (62 доношенных ребенка, среди них одна двойня, и 6 недоношенных детей, родившихся при сроке 34—36 недель беременности). В контрольную группу вошли 49 доношенных детей от 49 матерей без патологии ЩЖ.

У всех пациенток с ДТЗ во время беременности проводилась тиреостатическая терапия: 40 женщин принимали производные имидазола (ПИ) (мерказолил, тирозол), 31 женщина получала производные пропилтиоурацила (ПТУ) (пропилтиоурацил, пропицил). 4 женщины с ДТЗ были из исследования (самопроизвольное прерывание беременности при сроке 18-21 неделя), но продолжали получать тиреостатическую терапию.

Стартовая лечебная доза ПИ, принятая как терапевтическая, составила 20 мг/сутки. В качестве лечебной (терапевтической) дозы ПТУ использовали 100-200 мг/сутки. После устранения основных симптомов тиреотоксикоза анти тиреоидная терапия либо полностью отменялась, либо был рекомендован прием тиреостатиков в поддерживающих дозах: ПИ — 5 мг/сутки, ПТУ — 50 мг/сутки.

В зависимости от применяемых режимов тиреостатической терапии и характера течения ДТЗ беременные женщины были разделены на три подгруппы.

Пациентки первой подгруппы (n=17) получали тиреостатическую терапию в течение 6—10 недель до достижения стойкого эутиреоза с ремиссией ДТЗ до родов без рецидивов тиреотоксикоза. У беременных второй подгруппы (n=15) тиреостатическая терапия продолжалась в течение всего срока беременности в связи с риском рецидива тиреотоксикоза из-за высокого уровня АТ-рТТГ. Пациенткам третьей подгруппы (n=35) проводилась анти тиреоидная терапия, включающая прием тиреостатиков в терапевтических дозах в начале лечения с постепенным их снижением до полной отмены на основании нормализации клинических и гормональных показателей. Однако

после достижения эутиреоза на фоне отмены терапии у этих женщин были отмечены рецидивы тиреотоксикоза.

Всем новорожденным детям на 4–7-й день жизни осуществлялось УЗИ ЩЖ на аппарате Voluson 730, Expert GE. Измерение долей ЩЖ проводили при продольном и поперечном сканировании, объем ЩЖ рассчитывали по формуле J.Brunn [12]. Содержание в пуповинной крови новорожденных свТ<sub>4</sub>, ТТГ и АТ-рТТГ определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирмы «Алкор-Био» (Россия) и «DRG diagnostics» (Германия).

Референсные интервалы формировались на основании данных контрольной группы. Для уровня свТ<sub>4</sub> в сыворотке крови они находились в интервале от 10,5 до 20,4 пмоль/л, для уровня ТТГ – от 0,7 до 2,1 мМЕ/л. Границей нормы для АТ-рТТГ считали уровень ≤1,1 МЕ/л.

Провести точную оценку функционального состояния ЩЖ новорожденного позволяет определение отношения уровня ТТГ к уровню свТ<sub>4</sub> в пуповинной крови (ТТГ/свТ<sub>4</sub>). Данный коэффициент разработан в отделе эндокринологии репродукции НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. Показано, что у новорожденных от матерей без патологии ЩЖ его значения находятся в пределах от 0,27 до 0,72. Значения коэффициента ТТГ/свТ<sub>4</sub> вне указанных пределов свидетельствовали о наличии у новорожденного гипертиреоза или гипотиреоза соответственно [13].

Статистический анализ полученных результатов проводили, применяя стандартные пакеты прикладных программ STATISTICA for WINDOWS (версия 7). Проверку гипотезы о равенстве двух средних проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Для углубленной оценки риска события, определения диагностической ценности показателей АТ-рТТГ, а также для исследования характера взаимосвязи между показателями различных групп использовали ROC-анализ, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с определением точного критерия

Фишера (ТКФ) и корреляционный анализ. Данные в тексте, в таблицах и на графиках представлены в виде М±SD (где М — средняя арифметическая, SD — среднеквадратичное отклонение). Выводы базировались только на статистически значимых различиях. Достигнутый уровень значимости (р) рассчитывался на всех этапах статистического анализа. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали величину  $p < 0,05$  [14].

## Результаты

В исследовании проанализировано состояние новорожденных с учетом особенностей течения ДТЗ у обследованных женщин. Более низкие росто-весовые показатели, а также оценка по шкале Апгар отмечены у новорожденных от матерей с ДТЗ третьей подгруппы, имевших рецидивы тиреотоксикоза после отмены тиреостатиков (табл. 1).

В пуповинной крови новорожденных основной группы обнаружен более высокий уровень АТ-рТТГ, по сравнению с тем же показателем в контрольной группе, особенно у детей, рожденных от матерей с рецидивирующим течением ДТЗ (рис. 1).

Выявлена прямая корреляция между уровнем АТ-рТТГ в сыворотке крови во II триместре беременности (коэффициент корреляции Пирсона (R)=0,28,  $p < 0,025$ ), а также в III триместре беременности (коэффициент корреляции Пирсона (R)=0,623,  $p < 0,0001$ ) и их уровнем в пуповинной крови, что подтверждает высокую проницаемость плацентарного барьера для тиреостимулирующих аутоантител [10].

Размеры ЩЖ всех доношенных новорожденных от матерей с ДТЗ варьировались в пределах от 0,76 см<sup>3</sup> до 4,47 см<sup>3</sup> и в среднем составили 1,76±0,19см<sup>3</sup>, что превышало соответствующий показатель новорожденных от матерей контрольной группы (0,55±0,01см<sup>3</sup>,  $p < 0,001$ ). Установлено, что максимальное увеличение объема ЩЖ

Таблица / Table 1

Показатели доношенных новорожденных от матерей, включенных в исследование  
*Indicators of full-term newborns from mothers included in the study*

Показатели <i>Indicators</i>	1 подгруппа <i>1<sup>st</sup> subgroup</i> (n=17)	2 подгруппа <i>2<sup>st</sup> subgroup</i> (n=14)	3 подгруппа <i>3<sup>st</sup> subgroup</i> (n=31)	Контрольная группа <i>Control group</i> (n=49)
Масса тела, г <i>Body weight, g</i>	3318,8±111,1	3283,3±113,4	3049,5±75,1***^	3469,2±36,9
Длина тела, см <i>Body length, cm</i>	50,6±0,5	51,1±0,6	50,2±0,4*	51,3±0,2
Апгар I, балл <i>Apgar I, score</i>	7,7±0,1*	7,7±0,1*	7,6±0,1**	8,0±0,1
Апгар II, балл <i>Apgar II, score</i>	8,1±0,1	7,9±0,1*	7,9±0,1*	8,2±0,1

**Примечание:** \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  относительно показателей новорожденных от матерей контрольной группы; ^ $p < 0,05$  относительно показателей новорожденных от матерей первой подгруппы.

**Notes:** \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  relative to indicators of newborns from mothers of the control group; ^ $p < 0,05$  relative to the performance of newborns from mothers of the 1<sup>st</sup> subgroup.

имелось у новорожденных от матерей второй подгруппы, которые получали антигипотиреотическую терапию в минимальных дозах до момента родоразрешения по причине высокого риска рецидива тиреотоксикоза (табл. 2).

У новорожденных от матерей с рецидивирующим течением ДТЗ и с повышенным уровнем АТ-рТТГ в пуповинной крови размеры ЩЖ были больше, чем у новорожденных с нормальными значениями данного показателя. При этом максимальные размеры ЩЖ выявлены у детей от матерей второй подгруппы, что может говорить о сочетанном влиянии длительной тиреостатической терапии и трансплацентарного переноса АТ-рТТГ (табл. 3).

Функциональное состояние ЩЖ новорожденных определяли по уровню  $свT_4$ , ТТГ в пуповинной крови и

коэффициенту  $ТТГ/свT_4$ . Наиболее частым (52,9 %) нарушением функционального состояния ЩЖ новорожденных от матерей с ДТЗ был субклинический гипотиреоз ( $ТТГ/свT_4 > 0,72$ ). Он диагностировался только на лабораторном уровне, носил транзиторный характер без клинических проявлений, как при рождении, так и отдаленно, и не потребовал медикаментозной коррекции. Значительное преобладание субклинического гипотиреоза отмечено у новорожденных от матерей из второй подгруппы, которые получали антигипотиреотическую терапию в постоянном режиме вплоть до родоразрешения. Выявлена прямая положительная связь между длительностью тиреостатической терапии и частотой гипотиреоза у новорожденных.

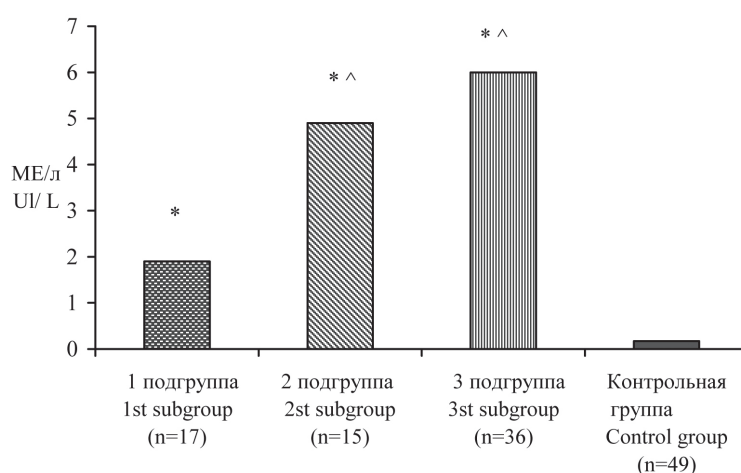


Рисунок 1. Содержание АТ-рТТГ в пуповинной крови новорожденных.  
Figure 1. The content of AB-rTSH in the cord blood of newborns.

**Примечание:** \* $p < 0,001$  относительно показателей новорожденных от матерей контрольной группы; ^ $p < 0,01$  относительно показателей новорожденных от матерей с ДТЗ из 1 подгруппы.

**Notes:** \* $p < 0.001$  regarding the performance of newborns from mothers of the control group;

^ $p < 0.01$  relative to indicators of newborns from mothers with DTG from 1st subgroup.

Таблица / Table 2

Объем щитовидной железы доношенных детей от всех матерей, включенных в исследование  
The volume of the thyroid gland of full-term babies from all mothers included in the study

Подгруппы Subgroups	Объем щитовидной железы ( $cm^3$ ) Thyroid volume ( $cm^3$ )	ТКФ FET
1 подгруппа 1 <sup>st</sup> subgroup	1,28±0,30*	0,2
2 подгруппа 2 <sup>st</sup> subgroup	2,65±0,6***^	0,02
3 подгруппа 3 <sup>st</sup> subgroup	1,6±0,2***	0,04
Контрольная группа Control group	0,55±0,01	-

**Примечание:** \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$  относительно показателей контрольной группы;

^ $p < 0,05$  относительно показателей первой подгруппы; ТКФ (точный критерий Фишера) — взаимосвязь между приемом тиреостатических препаратов матерями с ДТЗ и размером щитовидной железы их новорожденных.

**Notes:** \* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.001$  relative to indicators of the control group; ^ $p < 0.05$  relative to indicators of 1st subgroup; FET (Fisher's exact test) — the relationship between taking thyreostatic drugs from mothers with DTG and the size of the thyroid gland of their newborns.



## Обсуждение

Неонатальный тиреотоксикоз ( $\text{ТТГ}/\text{свТ}_4 < 0,27$ ), напрямую связанный с высоким уровнем АТ-рТТГ, был выявлен у 11 детей (16,2 %), рожденных от матерей с ДТЗ. При этом его частота была сопоставима в каждой из подгрупп матерей с ДТЗ. Масса тела новорожденных составила  $2932,7 \pm 97,5$  г и значительно отличалась показателей остальных новорожденных от матерей с ДТЗ ( $p < 0,05$ ) и новорожденных от матерей без тиреоидной патологии ( $p < 0,001$ ). Такие клинические проявления тиреотоксикоза, как тахикардия более 200 ударов в минуту, тремор, повышенная нервно-мышечная возбудимость были отмечены лишь у одного новорожденного. Тяжесть состояния данного ребенка повлекла необходимость назначения тиреостатической терапии в дозе 0,5 мг/кг массы тела и перевода в детскую городскую больницу для дальнейшего наблюдения и лечения. Полная нормализация функции ЩЖ была достигнута к четырём месяцам жизни. У остальных новорожденных неонатальный тиреотоксикоз диагностирован только на основании изменения уровня гормонов в пуповинной крови и не сопровождался клиническими проявлениями, что не повлияло на сроки выписки из родильного дома. Обнаружена прямая положительная связь между уровнем АТ-рТТГ в сыворотке крови матерей во второй половине беременности и частотой неонатального тиреотоксикоза (рис. 2).

Актуальным является вопрос о степени влияния АТ-рТТГ, проникающих от матери к плоду через плаценту, на функциональное состояние фетальной и неонатальной ЩЖ [9,15,16]. Анализ результатов, представленных в табл. 4, подтвердил высокий риск развития неонатального тиреотоксикоза у новорожденных от матерей с повышенным уровнем АТ-рТТГ в сыворотке крови, сохраняющимся на протяжении всей беременности, независимо от длительности, проводимой тиреостатической терапии.

Данные о том, что тиреотоксикоз оказывает негативное влияние на рост и развитие плода [8, 17], нашли подтверждение и в настоящем исследовании. Было показано, что новорожденные от матерей с ДТЗ имели более низкие росто-весовые показатели по сравнению с новорожденными от матерей контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Известно, что АТ-рТТГ свободно преодолевают плацентарный барьер [10,11]. В исследовании показано, что средний уровень АТ-рТТГ в пуповинной крови у новорожденных во всех трех подгруппах матерей с ДТЗ превышал нормальные значения новорожденных от матерей без патологии ЩЖ. Максимальные значения АТ-рТТГ отмечены у детей, матери которых имели рецидив тиреотоксикоза во время беременности. Подтверждена прямая корреляционная связь между уровнем АТ-рТТГ в крови беременных женщин, особенно во II и III триместрах, и их содержанием в пуповинной крови новорожденных. Таким образом, чем выше уровень АТ-рТТГ в сыворотке крови беременных с ДТЗ, особенно во второй половине беременности, тем в большем количестве они обнаруживаются в пуповинной крови новорожденных, и, следовательно, тем выше риск неонатального тиреотоксикоза. Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов [10].

Важно отметить, что циркулирующие в кровотоке матери АТ-рТТГ, как у самих пациенток с ДТЗ, так и у их новорожденных способствовали гиперплазии ЩЖ. Следует подчеркнуть, что у новорожденных от матерей с отягощенным рецидивирующим течением ДТЗ и повышенным уровнем АТ-рТТГ в пуповинной крови размеры ЩЖ были больше, чем у новорожденных с нор-

Таблица / Table 3

**Объем щитовидной железы доношенных новорожденных в подгруппах матерей с ДТЗ в зависимости от уровня АТ-рТТГ в пуповинной крови**  
*The volume of the thyroid gland of full-term newborns in subgroups of mothers with DTG, depending on the level of AB-rTSH in umbilical cord blood*

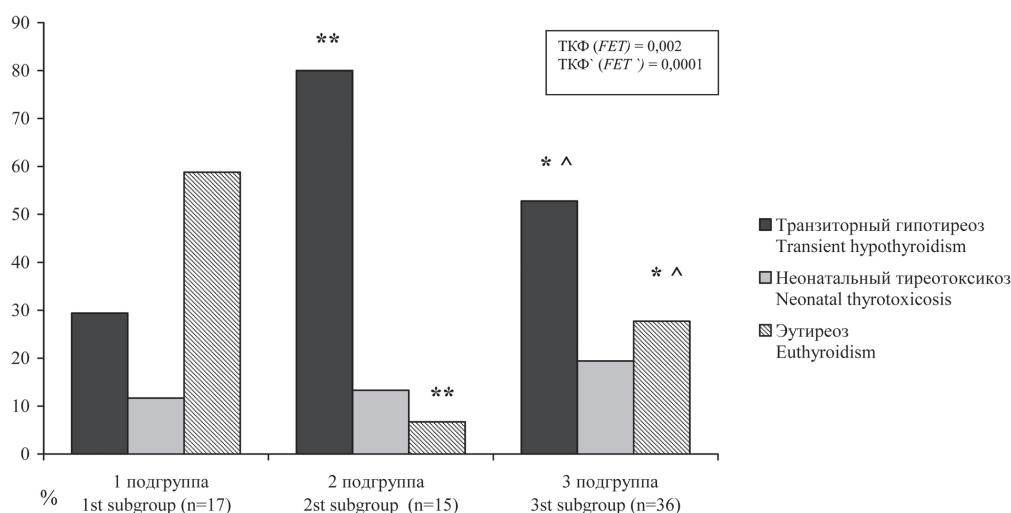
Объем ЩЖ (см <sup>3</sup> ) новорожденных: Thyroid volume (cm <sup>3</sup> ) of newborns:		
Уровень АТ-рТТГ в пуповинной крови в подгруппах матерей с ДТЗ: The level of AB-rTSH in cord blood in subgroups of mothers with DTG:	АТ-рТТГ ≤ 1,1 МЕ/л AB-rTSH ≤ 1.1 IU / L	АТ-рТТГ > 1,1 МЕ/л AB-rTSH > 1.1 IU / L
1 подгруппа 1 <sup>st</sup> subgroup	0,98±0,31	1,44±0,43 <sup>^^</sup>
2 подгруппа 2 <sup>st</sup> subgroup	1,61±0,77	3,14±0,47*
3 подгруппа 3 <sup>st</sup> subgroup	1,28±0,27	2,01±0,22* ^

**Примечание:** \* $p < 0,05$  относительно показателя новорожденных с уровнем АТ-рТТГ ≤ 1,1 МЕ/л в пуповинной крови; ^ $p < 0,05$ , ^^ $p < 0,01$  относительно показателя новорожденных с уровнем АТ-рТТГ > 1,1 МЕ/л в пуповинной крови от матерей с ДТЗ второй подгруппы.

**Notes:** \* $p < 0.05$  relative to the indicator of newborns with the level of AB-rTSH ≤ 1.1 IU / l in umbilical cord blood; ^ $p < 0.05$ , ^^ $p < 0.01$  relative to the indicator of newborns with the level of AB-rTSH > 1.1 IU / l in umbilical cord blood from mothers with DTG 2st subgroups.

мальным уровнем АТ-рТТГ. Максимальные размеры ЩЖ выявлены у детей от матерей второй подгруппы, получавших тиреостатики в течение всей беременно-

сти, что подтверждает отрицательное влияние длительной тиреостатической терапии и трансплацентарного переноса АТ-рТТГ [18,19].



**Рисунок 2. Частота нарушения функции ЩЖ новорожденных в подгруппах матерей с ДТЗ.**  
**Figure 2. The frequency of thyroid dysfunction in newborns in subgroups of mothers with DTG.**

**Примечание:** \* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,001$  относительно показателей детей от матерей первой подгруппы; ^ $p < 0,05$ , между показателями новорожденных от матерей второй и третьей подгруппы; ТКФ – взаимосвязь длительности тиреостатической терапии у беременных с ДТЗ и частоты транзиторного гипотиреоза у их новорожденных; ТКФ' – взаимосвязь уровня АТ-рТТГ в сыворотке крови матерей с ДТЗ и частоты неонатального тиреотоксикоза у их новорожденных.

**Notes:** \* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,001$  relative to the indicators of children from mothers of the 1st subgroup; ^ $p < 0,05$ , between the rates of newborns from mothers of 2nd and 3rd subgroups; FET (Fisher's exact test) — the relationship between the duration of thyreostatic therapy in pregnant women with DTG and the frequency of transient hypothyroidism in their newborns; FET' (Fisher's exact test) — the relationship between the level of AB-rTSH in the serum of mothers with DTG and the frequency of neonatal thyrotoxicosis in their newborns.

Таблица / Table 4.

**Уровень АТ-рТТГ в пуповинной крови новорожденных в зависимости от функционального состояния их ЩЖ в подгруппах матерей с ДТЗ**  
**The level of AB-rTSH in cord blood of newborns, depending on the functional state of their thyroid gland in subgroups of mothers with DTG**

Подгруппы матерей с ДТЗ Subgroups of mothers with DTG	Уровень АТ-рТТГ в пуповинной крови (МЕ/л) The level of AB-rTSH in cord blood (IU / l)		
	Новорожденные от матерей с ДТЗ, имеющие: Newborns from mothers with DTG having:		
	Транзиторный гипотиреоз Transient hypothyroidism (n=36)	Неонатальный тиреотоксикоз Neonatal thyrotoxicosis (n=11)	Эутиреоз Euthyroidism (n=21)
1 подгруппа 1 <sup>st</sup> subgroup	1,9±0,6	3,8±1,3 *	0,9±0,1
2 подгруппа 2 <sup>st</sup> subgroup	3,4±0,7*	15,3±0,1***^^^ ТКФ (FET) = 0,0001	1,4±0,2^^
3 подгруппа 3 <sup>st</sup> subgroup	4,4±0,7	17,0±3,3***^^^ ТКФ (FET') <0,0001	3,9±1,6

**Примечание:** \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$  относительно показателей новорожденных с эутиреозом; ^^ $p < 0,01$ , ^^ $p < 0,001$  относительно показателей новорожденных с гипотиреозом; ТКФ (точный критерий Фишера) — взаимосвязь уровня АТ-рТТГ и частоты возникновения неонатального тиреотоксикоза.

**Notes:** \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$  relative to indicators of newborns with euthyroidism; ^^ $p < 0,01$ , ^^ $p < 0,001$  relative to the performance of newborns with hypothyroidism; FET (Fisher's exact test) — the relationship between the level of AB-rTSH and the frequency of neonatal thyrotoxicosis

Высокая частота субклинического гипотиреоза (более 50 %) у новорожденных связана с трансплацентарным переходом тиреостатических препаратов. Субклиническая гиперфункция ЩЖ была выявлена у 16,2 % новорожденных. Данный феномен можно связать с трансплацентарным переходом АТ-рТТГ, что подтверждается значительным их преобладанием у этих новорожденных ( $p < 0,001$ ). Обнаружена прямая положительная связь между уровнем АТ-рТТГ в пуповинной крови и частотой возникновения неонатального тиреотоксикоза. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости тщательного подбора доз и оценки режимов антигипотиреотической терапии у беременных с ДТЗ, а также мониторинг уровня АТ-рТТГ в сыворотке крови данных пациенток во время беременности с целью снижения риска функциональных нарушений ЩЖ у плода и новорожденного.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. De Escobar G.M., Obregón M.J., Del Rey F.E. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy // *Public Health Nutr.* – 2007. – Vol. 10. – P. 1554-1570. DOI: 10.1017/S1368980007360928
2. Rebagliato M., Murcia M., Alvarez-Pedrerol M., Espada M., Fernández-Somoano A. et al. Iodine supplementation during pregnancy and infant neuropsychological development. INMA Mother and Child Cohort Study // *Am. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 177. – P. 944-953. DOI: 10.1093/aje/kws333
3. Laurberg P., Andersen S.L. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 171. – P. R13-R20. DOI: 10.1530/EJE-14-0135
4. МакДермот М.Т. Секреты эндокринологии // 4-е изд., испр. и доп. пер. с англ. – М.: Изд-во БИНОМ, 2010. – С. 390-405.
5. Шустов С.Б. Клиническая эндокринология // М.: Медицинское информационное агентство, 2012. – 632 с.
6. Abraham P., Avenell A., McGeoch S.C. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 20 (1):CD003420. DOI: 10.1002/14651858.CD003420.pub4
7. Laurberg P., Bournaud C., Karmisholt J., Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and fetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160. – P. 1-8. DOI: 10.1530/EJE-08-0663
8. Besançon A., Beltrand J., Le Gac I., Luton D., Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 170. – P. 855-862. DOI: 10.1530/EJE-13-0994
9. Polak M., Vuillard E., Guibourdenche J., Castanet M., Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient // *Hormone Research.* – 2006. – Vol. 65. – P. 235-242. DOI: 10.1159/000092454
10. Kahaly G.J. Bioassays for TSH receptor antibodies: quo vadis? // *Eur. Thyroid. J.* – 2015. – Vol. 4. – P. 3-5. DOI: 10.1159/000375445
11. Morgenthaler N.G., Ho S.C., Minich W.B. Stimulating and blocking thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor autoantibodies from patients with Graves' disease and autoimmune hypothyroidism have very similar concentration, TSH receptor affinity, and binding sites // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92(3). – P. 1058-1065. DOI: 10.1210/jc.2006-2213
12. Brunn J., Block U., Ruf G. Volumetrie der Schilddrüse mittels Real time-Sonographie // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1981. – Bd. 106. – S. 1338-1340.

#### Выводы.

1. Выявлена прямая положительная связь между высоким уровнем АТ-рТТГ в сыворотке крови матерей с ДТЗ, особенно во второй половине беременности, уровнем АТ-рТТГ в пуповинной крови и степенью увеличения ЩЖ новорожденных.
2. Среди всех новорожденных от обследованных матерей с ДТЗ неонатальный тиреотоксикоз был выявлен в 16,2 % случаев при наличии в сыворотке крови их матерей и в пуповинной крови новорожденных высокого уровня АТ-рТТГ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

#### REFERENCES

1. De Escobar GM, Obregón MJ, Del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy, *Public Health Nutr.* 2007;10:1554-1570. DOI: 10.1017/S1368980007360928
2. Rebagliato M, Murcia M, Alvarez-Pedrerol M, Espada M, Fernández-Somoano A. et al. Iodine supplementation during pregnancy and infant neuropsychological development. INMA Mother and Child Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 2013;177:944-953. DOI: 10.1093/aje/kws333
3. Laurberg P, Andersen S.L. **Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk?** *Eur. J. Endocrinol.* 2014;171:R13-R20. DOI: 10.1530/EJE-14-0135
4. MacDermot MT. *Secrets of Endocrinology.* 4<sup>th</sup> ed. Moscow: BINOM;2010:390-405 (In Russ.)
5. Shustov SB. *Clinical endocrinology.* Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo;2012:632.
6. Abraham P, Avenell A, McGeoch S.C. **Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism.** *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;20(1):CD003420. DOI: 10.1002/14651858.CD003420.pub4
7. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and fetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.* 2009;160:1-8. DOI: 10.1530/EJE-08-0663
8. Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, Luton D, Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;170:855-862. DOI: 10.1530/EJE-13-0994
9. Polak M, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Hormone Research.* 2006;65:235-242. DOI: 10.1159/000092454
10. Kahaly GJ. Bioassays for TSH receptor antibodies: quo vadis? *Eur. Thyroid. J.* 2015;4:3-5. DOI: 10.1159/000375445
11. Morgenthaler NG, Ho SC, Minich WB. Stimulating and blocking thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor autoantibodies from patients with Graves' disease and autoimmune hypothyroidism have very similar concentration, TSH receptor affinity, and binding sites. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(3):1058-1065. DOI: 10.1210/jc.2006-2213
12. Brunn J, Block U, Ruf G. Volumetrie der Schilddrüse mittels Real time-Sonographie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1981;106:1338-1340. (in Deutsch.)



13. Айламазян Э.К., Потин В.В., Крихели И.О. Щитовидная железа и репродукция // Медицинский академический журнал. - 2008. - том 8, №1. - С. 22-28.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М.: Медиа Сфера, 2002. - 305 с.: ил.
15. Cooper D.S., Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy // *Lancet Diabetes Endocrinol.* - 2013. - Vol.1. - P. 238-249. DOI: org/10.1016/S2213-8587(13)70086-X
16. Polak M., Le Gac I., Vuillard E. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2004. - Vol. 18. - P. 289-302.
17. Phoojaroenchanachai M., Sriussadaporn S., Peerapatdit T., Vannasaeng S., Nitiyanant W., Boonnamsiri V., Vichayanrat A. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. - 2001. - Vol. 54. - P. 365-370.
18. Nakamura H., Noh J.Y., Itoh K., Fukata S., Miyauchi A., Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2007. - Vol. 92. - P. 2157-2162. DOI: 10.1210/jc.2006-2135.
19. Huel C., Guibourdenche J., Vuillard E., Ouahba J. Use of ultrasound to between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* - 2009. - Vol. 33. - P. 412-420. DOI: 10.1002/uog.6315.
13. Aylamazyan EK, Potin VV, Krikheli IO. Shchitovidnaya zheleza i reproduksiya. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal.* 2008;(1):22-28. (In Russ.)
14. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package. Moscow: Media Sfera; 2002.
15. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:238-249. DOI: org/10.1016/S2213-8587(13)70086-X
16. Polak M, Le Gac I, Vuillard E. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract. Res. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;18:289-302.
17. Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, Vannasaeng S, Nitiyanant W., et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2001;4:365-370.
18. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A., et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92:2157-2162. DOI: 10.1210/jc.2006-2135.
19. Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba J. Use of ultrasound to between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009;33:412-420. DOI: 10.1002/uog.6315.

## Информация об авторах

**Ворохобина Наталья Владимировна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-9574-105X. Email: natvorokh@mail.ru

**Ловкова Юлия Сергеевна** – врач-эндокринолог, Родильный дом № 6 имени проф. В.Ф. Снегирева, аспирант кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-4510-1433. Email: juliadoktor@rambler.ru

**Кузнецова Алла Васильевна** – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-4990-5946. Email: all-kuznetsova@yandex.ru

**Ковалева Юлия Викторовна** – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-2420-692X. Email: yuliya\_kovalyova@inbox.ru

**Баранов Виталий Леонидович** – д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. Email: bvl60@yandex.ru

## Information about the authors

**Natalia V. Vorokhobina** – MD PhD, DSci (Medicine), Professor, the Head of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Metschnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-9574-105X. Email: natvorokh@mail.ru

**Yulia S. Lovkova** – endocrinologist of Professor V.F. Snegirev Maternity Hospital № 6, Post-Graduate Student of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Metschnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-4510-1433. Email: juliadoktor@rambler.ru

**Alla V. Kuznetsova** – PhD, Associate Professor of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Metschnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4990-5946. Email: all-kuznetsova@yandex.ru

**Yulia V. Kovalyova** – PhD, Associate Professor of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Metschnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-2420-692X. Email: yuliya\_kovalyova@inbox.ru

**Vitaliy L. Baranov** – MD PhD, Professor, the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Metschnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg, Russia. Email: bvl60@yandex.ru

Получено / Received: 19.08.2019

Принято к печати / Accepted: 29.08.2019