

УДК 618.39+616.441-008.61]-08-084

ШЕЛЕСТОВА Л.П., РАДЧЕНКО Н.М.

Донецький національний медичний університет,  
кафедра акушерства та гінекології, м. Маріуполь**УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ЩОДО ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ЖІНОК З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ**

Субклінічний гіпотиреоз пов'язують з високим ризиком передчасних пологів, що вказує на доцільність проведення досліджень, спрямованих на удосконалення лікувально-профілактичних заходів у жінок з субклінічним гіпотиреозом під час вагітності, що дозволить знизити частоту передчасних пологів. **Мета дослідження.** Визначити ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів щодо зниження частоти передчасних пологів у жінок з субклінічним гіпотиреозом у порівнянні з традиційними заходами. **Матеріали та методи дослідження.** Проведено дослідження 160 вагітних жінок з субклінічним гіпотиреозом. До основної групи увійшло 80 жінок, які отримували розроблені лікувально-профілактичні заходи, групу клінічного порівняння склали 80 осіб, лікування яких здійснювалося традиційно. Удосконалення лікувально-профілактичних заходів перебувало в тому, що додатково до замісної гормональної терапії L-тироксином, доза якого корегувалась під контролем рівня тиреотропного гормону, та призначення препарату йодиду калію у дозі 200 мкг один раз на добу призначались поліненасичені жирні кислоти: по 500–1000 мг докозагексаєнової та 50–100 мг ейкозапентаєнової кислот 1–2 рази на добу. **Результати дослідження.** У жінок, які використали призначені удосконалені лікувально-профілактичні заходи, вагітність завершилася передчасними пологами статистично значуще рідше, ніж у жінок із традиційним веденням вагітності (2,5 % проти 13,8 %;  $\chi^2=5,358$ ;  $P=0,021$ ). Зниження абсолютного ризику (ARR) передчасних пологів склало 11,3 % (95% ДІ 3,0–19,5 %), зниження відносного ризику (RRR) — 81,8 % (95% ДІ 20,6–95,8 %), що відповідало клінічно значимому ефекту. Показник число хворих, яких необхідно лікувати (NNT), свідчив, щоб уникнути одного випадку передчасних пологів запропоновані лікувально-профілактичні заходи необхідно додатково використовувати у 8,9 (95% ДІ 5,1–33,7) пацієнток з субклінічним гіпотиреозом. **Висновок.** Використання удосконалених лікувально-профілактичних заходів з призначенням комбінованого курсу із замісної гормональної терапії, йодовмісного препарату та поліненасичених жирних кислот щодо вагітних з субклінічним гіпотиреозом є клінічно обґрунтованим.

**Ключові слова:** вагітність, передчасні пологи, лікувально-профілактичні заходи, субклінічний гіпотиреоз.

Субклінічний гіпотиреоз визначається підвищенням вмісту тиреотропного гормону (ТТГ) за нормальних значень тиреоїдних гормонів, його розповсюдженість складає від 1 до 9,7 % [1–6]. Найчастішою причиною розвитку субклінічного гіпотиреозу у вагітних є йодний дефіцит, особливо у йододефіцитних регіонах, до яких належить вся Україна [1, 3]. Відомо, що під час вагітності субклінічний гіпотиреоз має несприятливі наслідки для жінки та новонародженого. Так, субклінічний гіпотиреоз пов'язують із несприятливими завершеннями вагітності, такими як втрата вагітності та передчасні пологи [1, 4–7]. Корекція дисфункції щитовидної залози під час вагітності із застосуванням замісної гормональної терапії L-тироксином може мати значний позитивний вплив, проте вона

не здатна нівелювати ризик невиношування вагітності та передчасних пологів [1, 4, 6, 7]. Через це виникає необхідність у призначенні додаткових та ефективних засобів. Таким чином, вищевикладене вказує на доцільність проведення досліджень, спрямованих на удосконалення лікувально-профілактичних заходів під час вагітності у жінок з субклінічним гіпотиреозом, що дозволить знизити частоту передчасних пологів.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ**

Визначити ефективність розроблених удосконалених лікувально-профілактичних заходів щодо зниження частоти передчасних пологів у жінок з субклінічним гіпотиреозом у порівнянні з традиційними заходами.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено спостереження за вагітними жінками з субклінічним гіпотиреозом. Діагноз субклінічний гіпотиреоз був встановлений у першому триместрі гестації на підставі підвищення ТТГ понад 2,5 мкМО/мл та нормальних значеннях (у референтному діапазоні) тиреоїдних гормонів (вільного трийодтироніну та вільного тироксину). До основної групи увійшли 80 жінок, які отримували запропоновані лікувально-профілактичні заходи, групу клінічного порівняння склали 80 осіб, лікування яких здійснювалося традиційно.

Удосконалені лікувально-профілактичні заходи щодо вагітних з субклінічним гіпотиреозом перебували у наступному. Призначали замісну гормональну терапію L-тироксिन, корегування дози відбувалося під контролем рівня ТТГ кожні 4 тижні. L-тироксин спочатку призначали у дозі 25–50 мкг, поступово підвищуючи дозу до досягнення рівня ТТГ у межах 0,5–1,5 мкМОд/мл. Призначали препарат йодиду калію у дозі 200 мкг один раз на добу вранці під час їди. Додатково призначали по 500–1000 мг докозагексаєнової та 50–100 мг ейкозапентаєнової кислот 1–2 рази на добу. Всі препарати приймалися вагітними протягом вагітності, починаючи з дня діагностики у вагітної субклінічного гіпотиреозу [8].

Під час порівняння ознак використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона із поправкою Єтса (Pearson Chi-square, Yates's correction).

Щодо оцінки клінічної ефективності розраховано три головних параметри ефекту впроваджених заходів.

Зниження абсолютного ризику (Absolute risk reduction, ARR) — абсолютна арифметична різниця в частоті несприятливих наслідків між групою запропонованих заходів і групою клінічного порівняння.

Зниження відносного ризику (Relative Risk Reduction, RRR) — відносне зниження частоти несприятливих наслідків в групі запропонованих заходів, у порівнянні з групою клінічного порівняння.

Число хворих, яких необхідно лікувати (Number needed to treat, NNT), — кількість пацієнтів, яких необхідно піддати лікуванню запропонованими заходами, щоб попередити один несприятливий наслідок.

До цих показників розраховано 95 % ДІ

(Confidence interval, CI). Так, 95% ДІ означає, що істинне значення в 95% випадків знаходиться в межах розрахованого інтервалу та допомагає зорієнтуватися, чи відповідає даний діапазон значень особистому уявленню про клінічну значимість ефекту та яких результатів можна очікувати, застосувавши запропоновані заходи на подібній групі пацієнтів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час проведеного обстеження визначено, що на момент постановки жінок на облік до жіночої консультації загрозу мимовільного викидня мали 63,8 % (51/80) вагітних із основної групи і 61,3 % (49/80) — із групи клінічного порівняння; статистично значущої різниці між групами не зареєстровано ( $\chi^2=0,027$ ;  $P=0,870$ ). Жінкам основної групи одразу призначали розроблені лікувально-профілактичні заходи. Їх використання у вагітних було безпечним, не мало побічних дій і інших негативних ефектів. Жодна пацієнтка не вказала на непереносимість препаратів. Подальше спостереження показало, що загрозу передчасних пологів в основній групі було зареєстровано статистично значуще рідше, ніж в групі клінічного порівняння (6,3 % (5/80) проти 20,0 % (16/80);  $\chi^2=5,481$ ;  $P=0,019$ ).

Вагітність завершилася передчасними пологами у 2,5 % (2/80) жінок основної групи, що було статистично значуще рідше, ніж у жінок із групи порівняння — 13,8 % (11/80) ( $\chi^2=5,358$ ;  $P=0,021$ ).

Отже оцінка клінічної ефективності удосконалених лікувально-профілактичних заходів показала, що завдяки їх призначенню, зниження абсолютного ризику (ARR) передчасних пологів склало 11,3 % (95% ДІ 3,0–19,5%).

Зниження відносного ризику (RRR) склало 81,8 % (95% ДІ 20,6–95,8 %), що відповідало клінічно значимому ефекту запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

З клінічної точки зору, показник число хворих, яких необхідно лікувати, в нашому дослідженні свідчив, щоб уникнути одного випадку передчасних пологів запропоновані лікувально-профілактичні заходи необхідно додатково використовувати у 8,9 (95% ДІ 5,1–33,7) пацієнток з субклінічним гіпотиреозом.

За нашою думкою, такий клінічний ефект досягається завдяки вдалому підбору лікарських препаратів, доз та режиму профілактики, а також взаємному потенціюванню їх дій.

Важливою умовою сприятливої профілактики акушерських ускладнень у жінок з субклінічним гіпотиреозом є своєчасна корекція існуючих порушень. Саме цьому лікувально-профілактичні заходи рекомендовано призначати як тільки встановлено діагноз субклінічний гіпотиреоз, вже у першому триместрі вагітності, коли застосовують спочатку мінімальні дози L-тироксину, поступово збільшуючи їх до вмісту ТТГ від 0,5 до 1,5 мкМОд/мл. Як відомо, саме такий вміст ТТГ сприяє благоприємному виношуванню вагітності [3].

Через те, що вся Україна належить до йододефіцитного регіону, кожна вагітна із субклінічним гіпотиреозом повинна доповнювати свій раціон харчування додатковим вживанням препаратів калію йодиду у дозі 200 мкг/добу щодня впродовж усієї вагітності та годування немовляти. Ця доза є збалансованою, достатньою для нормалізації вмісту йоду та безпечною для організму вагітної.

Важливою відзнакою запропонованих лікувально-профілактичних заходів є призначення поліненасичених жирних кислот докозагексаєнової та ейкозапентаєнової. Відомо, що вони запобігають утворенню простагландинів, які стимулюють дозрівання шийки матки, спричиняючи невиношування у вагітної [9, 10]. Поліненасичені жирні кислоти докозагексаєнова та ейкозапентаєнова захищають клітинні мембрани та внутрішні органи вагітної від руйнування. Без них неможлива повноцінна робота нервової, імунної та серцево-судинної систем, адекватний синтез тканинних гормонів, правильний метаболізм есенціальних речовин. Крім того, вони пригнічують запальні процеси, борються з емоційними розладами, синдромом хронічної втоми. Дослідним шляхом доведено, що ефективними та безпечними дозами для вагітної є саме 500–1000 мг докозагексаєнової кислоти та 50–100 мг ейкозапентаєнової 1–2 рази на добу. Дози вибирають в залежності від тонуусу матки, скарг та загального стану вагітної [8].

Необхідно відзначити й те, що запропоновані лікувально-профілактичні заходи призначають протягом усієї вагітності, завдяки чому організм вагітної жінки може адаптуватися до адекватного сприйняття вжитих засобів, щитовидна залоза насичується йодом, відбувається стимулювання її гормональної функції та нормалізація виробки простагландинів, метаболізму есенціальних речовин.

## ВИСНОВКИ

Доведено, що використання розроблених удосконалених лікувально-профілактичних заходів з призначенням комбінованого курсу із замісної гормональної терапії, йодвмісного засобу та поліненасичених жирних кислот, щодо вагітних з субклінічним гіпотиреозом є клінічно обґрунтованим.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Железняков А. Ю. Дисфункция щитовидной железы и беременность: точки соприкосновения, механизмы реализации, тактика ведения / А. Ю. Железняков, Н. М. Железнякова // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. — 2014. — № 1. — С. 56-60.
2. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии / Р. И. Глушаков, Е. В. Козырко, И. В. Соболев и др. // Казанский медицинский журнал. — 2017. — Т. 98, № 1. — С. 77-84.
3. Камінський О. В. Гіпотиреоз і вагітність: нові рекомендації щодо особливостей діагностики й тактики лікування / О. В. Камінський, Т. Ф. Татарчук // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2017. — Т. 13, № 2. — С. 152-157.
4. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum / E. K. Alexander, E. N. Pearce, G. A. Brent et al. // Thyroid. — 2017. — Vol. 27, No 3. — P. 315-389.
5. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature / P. Cignini, E. V. Cafà, C. Giorlandino et al. // J Prenat Med. — 2012. — Vol. 6, No 4. — P. 64-71.
6. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism / M. A. Akhtar, R. Agrawal, J. Brown et al. // Cochrane Database Syst Rev. — 2019. — Vol. 6. — CD011009.
7. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis / M. Rao, Z. Zeng, F. Zhou et al. // Hum Reprod Update. — 2019. — Vol. 25, No 3. — P. 344-361.
8. Патент на корисну модель № 129809, МПК (2018/01) A61B 17/42 (2006.01) A61P 3/00 A61P 5/00. Спосіб профілактики невиношування вагітності у вагітних із субклінічним гіпотиреозом / Л. П. Шелестова, Н. М. Радченко. — u 2018 05957; заявл. 29.05.2018; опубл. 12.11.2018, Бюл. 21.
9. Makrides M. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction / M. Makrides, L. Duley, S. F. Olsen // Cochrane Database Syst Rev. — 2006. — No 3. — CD003402.
10. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy / P. Middleton, J. C. Gomersall, J. F. Gould et al. // Cochrane Database Syst Rev. — 2018. — Vol. 11. — CD003402.

## REFERENCES

1. Zheleznyakov A Ju., Zheleznyakova NM. Thyreoid dysfunction and pregnancy: common grounds, the mechanisms of realization, management tactics. *Shidnojevropejs'kij zhurnal vnutrishn'oi ta simejnoi' medycyny* [East European Journal of Internal and Family Medicine]. 2014;(1):56-60 (in Russian).
2. Glushakov RI, Kozyrko EV, Sobolev IV, Ermolova SA, Vlas'eva OV, Kuzin AA, Tapil'skaja NI. Thyroid diseases and risk of non-thyroidal pathology. *Kazanskij medicinskij zhurnal* [Kazan medical journal]. 2017;98(1):77-84 doi: 10.17750/KMJ2017-77 (in Russian).

3. Kamins'kyj OV, Tatarchuk TF. Hypothyroidism and pregnancy: new recommendations on the features of the diagnosis and treatment modality. *Mizhnarodnyj endokrynologichnyj zhurnal* [International journal of endocrinology]. 2017;13(2):152-7. doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100605 (in Ukrainian).
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
5. Cignini P, Cafà EV, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *J Prenat Med*. 2012 Oct;6(4):64-71.
6. Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 25;6:CD011009. doi: 10.1002/14651858.CD011009.pub2.
7. Rao M, Zeng Z, Zhou F, Wang H, Liu J, Wang R, Wen Y, Yang Z, Su C, Su Z, Zhao S, Tang L. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 May 1;25(3):344-61. doi: 10.1093/humupd/dmz003.
8. Shelestova LP, Radchenko NN. Patent for Utility Model No 129809, IPC (2018/01) A61B 17/42 (2006.01) A61P 3/00 A61P 5/00. A method of prevention of miscarriage in pregnant women with subclinical hypothyroidism. u 2018 05957; stated. May 29, 2018; published 12.11.2018, Byul. 21 (in Ukrainian).
9. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD003402.
10. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 15;11:CD003402. doi: 10.1002/14651858.CD003402.pub3.

## РЕЗЮМЕ

### УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО СНИЖЕНИЮ ЧАСТОТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ.

ШЕЛЕСТОВА Л.П., РАДЧЕНКО Н.М.

Субклинический гипотиреоз связывают с фактором высокого риска преждевременных родов. Это указывает на целесообразность проведения исследований, направленных на совершенствование лечебных мероприятий для беременных женщин с субклиническим гипотиреозом, что позволит снизить частоту преждевременных родов.

**Цель исследования.** Определить эффективность разработанных усовершенствованных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты преждевременных родов у женщин с субклиническим гипотиреозом в сравнении с традиционным ведением.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 160 беременных женщин с субклиническим гипотиреозом. В основную группу вошли 80 женщин, получавших предложенные усовершенство-

ванные лечебно-профилактические мероприятия, группу клинического сравнения составили 80 лиц, лечение которых осуществлялось традиционно. Усовершенствованные лечебно-профилактические мероприятия состояли в следующем: заместительная гормональная терапия L-тироксином с коррекцией дозы под контролем уровня тиреотропного гормона, назначение препарата йодида калия в дозе 200 мкг один раз в сутки и назначения полиненасыщенных жирных кислот: по 500–1000 мг докозагексаеновой и 50–100 мг эйкозапентаеновой кислот 1–2 раза в сутки.

**Результаты исследования.** У женщин, использовавших предложенные усовершенствованные лечебно-профилактические мероприятия, беременность завершилась преждевременными родами статистически значимо реже, чем у женщин с традиционным ведением беременности (2,5 % против 13,8 %;  $\chi^2=5,358$ ;  $P=0,021$ ). Снижение абсолютного риска (ARR) преждевременных родов составило 11,3 % (95% ДИ 3,0–19,5 %), снижение относительного риска (RRR) — 81,8 % (95% ДИ 20,6–95,8 %), что соответствовало клинически значимому эффекту. Показатель число больных, которых необходимо лечить (NNT), свидетельствовал, чтобы избежать одного случая преждевременных родов предложенные лечебно-профилактические мероприятия необходимо дополнительно использовать у 8,9 (95% ДИ 5,1–33,7) пациенток с субклиническим гипотиреозом.

**Вывод.** Использование усовершенствованных лечебно-профилактических мероприятий с назначением комбинированного курса заместительной гормональной терапии, йодсодержащего препарата и полиненасыщенных жирных кислот, для беременных с субклиническим гипотиреозом является эффективным и клинически обоснованным.

**Ключевые слова:** беременность, преждевременные роды, лечебно-профилактические мероприятия, субклинический гипотиреоз.

## SUMMARY

### IMPROVEMENT OF MEDICAL AND PREVENTIVE ACTIVITIES TO REDUCE THE FREQUENCY OF PRETERM LABOR IN WOMEN WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

SHELESTOVA L.P., RADCHENKO N.N.

Subclinical hypothyroidism is associated with a high risk factor for preterm labor. This indicates the feasibility of research aimed at improving therapeutic measures for pregnant women with subclinical hypothyroidism, which will reduce the frequency of preterm labor.

**Purpose of the study.** To determine the effectiveness of the developed improved treatment and preventive measures aimed at reducing the frequency of preterm labor in women with subclinical hypothyroidism in comparison with traditional management.

**Materials and research methods.** Under observation were 160 pregnant women with subclinical hypothyroidism. The main group consisted of 80 women who received the proposed improved therapeutic and preventive measures, the group of clinical comparison consisted of 80 persons, the treatment of which was carried out traditionally. Improved

therapeutic and preventive measures included hormone replacement therapy L thyroxine with dose adjustment under the control of thyroid stimulating hormone level, potassium iodide preparation at a dose of 200 mg once a day and polyunsaturated fatty acids: 500–1000 mg of docosahexaenoic acid and 50–100 mg of eicosapentaenoic acids 1–2 times a day.

**The results of the study.** In women who used the proposed improved therapeutic and preventive measures, pregnancy ended with premature labor statistically significantly less than in women with traditional pregnancy management (2.5% vs. 13.8%;  $\chi^2=5.358$ ;  $P=0.021$ ). The absolute risk reduction (ARR) of preterm labor was 11.3% (95% CI 3.0–19.5%), the relative risk reduction (RRR) was 81.8% (95%

CI 20.6–95.8%), which corresponded to a clinically significant effect. The number needed to treat (NNT) testified that in order to avoid one case of preterm labor, the proposed therapeutic and preventive measures should be additionally used in 8.9 (95% CI 5.1–33.7) patients with subclinical hypothyroidism.

**Conclusion.** The use of developed therapeutic and preventive measures with the appointment of a combined course of hormone replacement therapy, iodine-containing drug and polyunsaturated fatty acids for pregnant women with subclinical hypothyroidism is effective and clinically justified.

**Key words:** pregnancy, preterm labor, therapeutic and preventive measures, subclinical hypothyroidism.