

## ГИПОТИРЕОЗ У БЕРЕМЕННЫХ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

**Т. Павлова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Е. Малютина**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**В. Петрухин**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**В. Марковская**<sup>1</sup>, кандидат биологических наук

<sup>1</sup>Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет

<sup>2</sup>Московский областной научно-исследовательский институт  
акушерства и гинекологии

**E-mail:** pavlova@bsu.edu.ru

*С помощью биохимических тестов и морфологических методов исследования у пациенток с гипотиреозом показана дисфункция фетоплацентарного кровообращения; выявленные при патогистологическом исследовании изменения в сосудистом русле, матке и плаценте могут приводить к глубоким метаболическим и ишемическим нарушениям в организме матери и плода.*

**Ключевые слова:** гипотиреоз, беременность, матка, плацента.

Общая распространенность гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста составляет примерно 2%. Из заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) во время беременности на 3-м месте (после эутиреоидного зоба и носительства антител к тиреоидной пероксидазе) стоит гипотиреоз, достигая частоты 0,3–0,7% и сказываясь как на течении беременности, так и на состоянии плода и новорожденного [1–6]. Поскольку морфологические аспекты данной патологии изучены недостаточно [7–13], мы задались целью исследовать состояние системы мать–плацента–плод при патологии ЩЖ у женщины с развившимся гипотиреозом различной этиологии.

В работе были использованы данные обследования пациенток, роды у которых протекали на фоне патологии ЩЖ в перинатальном центре Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Женщины были разделены на 3 группы: 1-ю составили 20 пациенток с послеоперационным гипотиреозом, 2-ю – 45 пациенток с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), 3-ю – 25 беременных с врожденным гипотиреозом; в контрольную группу вошли 20 женщин.

Всем беременным в стационаре выполняли полное клиническое обследование с проведением общепринятых и специальных лабораторных и инструментальных методов исследования. Оценивали соматический, эндокринный, акушерско-гинекологический статус. Всем пациенткам выполняли клинико-лабораторное обследование, включавшее динамическую оценку общего состояния, пульса, АД, массы тела и других параметров: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, сахар крови), коагулограмму. Для оценки функции ЩЖ определяли содержание тиреотропного гормона, свободного тироксина, наличие антител к тиреоидной пероксидазе. Для определе-

ния гормональной функции фетоплацентарного кровотока (ФПК) у пациенток с гипотиреозом изучали уровень плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола, кортизола и  $\alpha$ -фетопротейна (АФП). Проводили эхографическое и доплерометрическое исследования.

Выполнено комплексное исследование плацент, полученных как после завершения родов через естественные родовые пути, так и во время операции кесарева сечения, а также фрагментов матки при оперативном родоразрешении. Для гистологического исследования с помощью световой микроскопии из различных частей плаценты вырезали по 5 кусочков размером  $1 \times 1$  см<sup>3</sup>, которые маркировали и затем фиксировали в 10% нейтральном формалине. Размеры фрагментов матки составляли  $0,4 \times 0,1$  см<sup>3</sup>. Образцы, окрашенные гематоксилином и эозином, просматривали и фотографировали в световом микроскопе TOPIC-T SETI. Для растровой электронной микроскопии (РЭМ) пробы просматривали и фотографировали в электронном микроскопе FEI Quanta 200 3D. Для трансмиссионной электронной микроскопии ткани фиксировали в стандартном фиксаторе, а затем заливали в смесь эпон-аралдита. Срезы описывали и фотографировали на микроскопе фирмы Philips. Для зондовой сканирующей микроскопии анализ и съемку проводили на сканирующем зондовом микроскопе Ntegra-Auga.

Для изучения ФПК выполняли УЗИ, доплерометрию, определяли гормональные показатели. В основных группах синдром задержки развития плода (СЗРП) был выявлен у 22,0% беременных, чаще – среди пациенток с различными типами гипотиреоза. СЗРП был чаще диагностирован у беременных при врожденном гипотиреозе. При анализе процентильных значений фетометрических показателей (бипариетальный размер головки, диаметр груди, диаметр живота) у беременных с врожденным гипотиреозом наиболее низкие цифры отмечены при сроке гестации 34–36 нед. При сопоставлении частоты формирования плацентарной недостаточности в группах в зависимости от компенсации гипотиреоза установлено, что чаще СЗРП и маловодие диагностировали при меньшей ее длительности.

Допплерометрическое исследование кровотока проводили в нисходящей части аорты плода, артерии пуповины, средней мозговой артерии, в спиральных артериях. При исследовании кровотока в маточно-плацентарном комплексе до 32 нед были выявлены нарушения в аорте плода у 16,7% пациенток, в артериях пуповины – у 5%. При изучении значений ФПК до 32 нед беременности у пациенток с разными типами гипотиреоза чаще выявлено повышение резистентности в артериях пуповины и в аорте при врожденном гипотиреозе.

При изучении маточно-плацентарного и плодного кровотока после 32 нед также наиболее неблагоприятные данные получены у пациенток с врожденным гипотиреозом. При анализе показателей гемодинамики в эти же сроки нарушения чаще находили у пациенток с недостаточной длительностью компенсации гипотиреоза.

При изучении гормональной функции ФПК у пациенток с гипотиреозом в 1-й половине беременности достоверных различий между группами не выявлено, однако во всех группах отмечалась тенденция к снижению уровня прогестерона, особенно – при врожденном гипотиреозе. В III триместре, по нашим данным, происходило дальнейшее снижение его уровня при всех видах гипотиреоза. В случае его уровня <50% зафиксированы явления угрозы прерывания беременности.

У пациенток с гипотиреозом отмечено также снижение содержания эстриола в III триместре, причем в 2 первых группах менее значительное, чем при врожденном гипотиреозе. В 3-й группе в I и II триместрах беременности содержание эстриола было повышено в 1,5 раза, а в дальнейшем происходило его снижение почти в 2 раза.

Уровень кортизола на протяжении беременности во всех группах оказался повышен. При физиологически протекавшей беременности концентрация гликопротеида (эмбриоспецифического белка  $\alpha$ -АФП) прогрессирующе нарастала до 34 нед, а затем несколько понижалось. Наблюдались изменения содержания АФП в сторону как повышения, так и понижения.

Так, в сроки до 30 нед беременности оно было высоким в 3-й группе, а после 30 нед – в 1-й и 2-й. Достоверное повышение АФП на протяжении всего периода гестации сохранялось также у пациенток с недостаточно длительной компенсацией гипотиреоза.

Масса плацент у женщин с гипотиреозом была меньше ( $410,50 \pm 20,5$  г), чем в контрольной группе, при размерах  $16,5 \pm 0,5 \times 15 \pm 0,36 \times 2,1 \pm 0,2$  см. Площадь, занимаемая инфарктами, кавернами и гематомами, составляла  $10,5 \pm 0,5\%$  от общей площади. Как в плодной, так и в материнской поверхности в ряде случаев наблюдались обширные отложе-

ния фибриноида. В материнской поверхности сосуды были частично склерозированы; в отдельных сосудах выявлены тромбы. При анализе гистологического строения ворсинчатого дерева нами установлено, что вариант патологической незрелости плаценты наблюдался во всех 3 группах, но в большей степени был выражен при врожденном гипотиреозе.

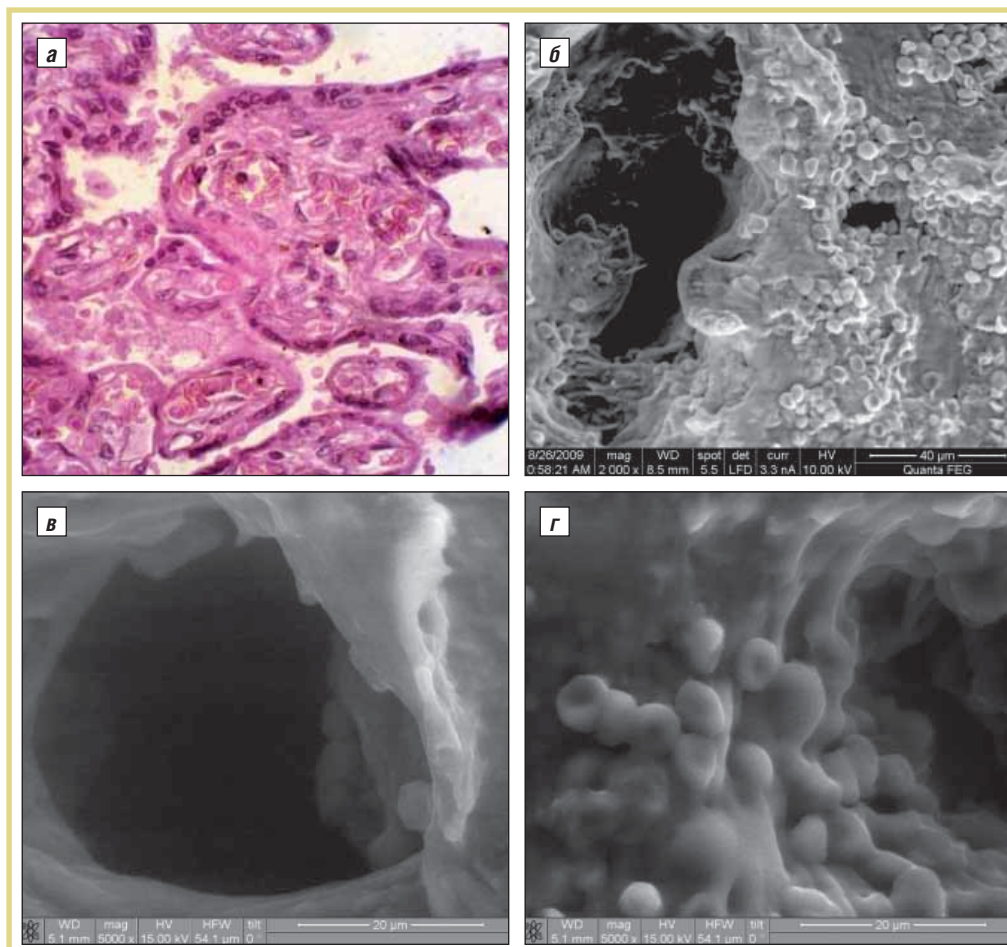
Возрастало содержание афункциональных зон. На значительной площади доминировали ворсины промежуточного типа с умеренной васкуляризацией их стромы и уменьшением числа боковых ветвей. Большинство ворсин располагались неплотно. Возросло число фибриноидно измененных и склерозированных ворсин. Синцитиоцитотрофобласт на большом протяжении десквамирован. В 43% его ядер выявлены признаки деструкции. Строма рыхлая. Сосуды – с измененным эндотелием. В межворсинчатом пространстве – фибрин и эритроциты с нарушенной формой, часто с гемолизом, тромбы (рис. 1).

Толщина эндометрия при гипотиреозе у матери, как показала сканирующая микроскопия, варьировала в широких пределах – от 400 до 800 мкм. Капиллярные сплетения поверхностного слоя эндометрия были расширены и полнокровны. Сливаясь между собой, они образовывали своеобразные лакуны, заполненные эритроцитами. Сразу

после операции кесарева сечения наблюдался частичный гемолиз эритроцитов. Сами эритроциты были размером  $4,15 \pm 0,65$  мкм. Форма отдельных эритроцитов изменена (микроциты, сфероциты, дегмациты, пузырчатые клетки, отдельные пойкилоциты).

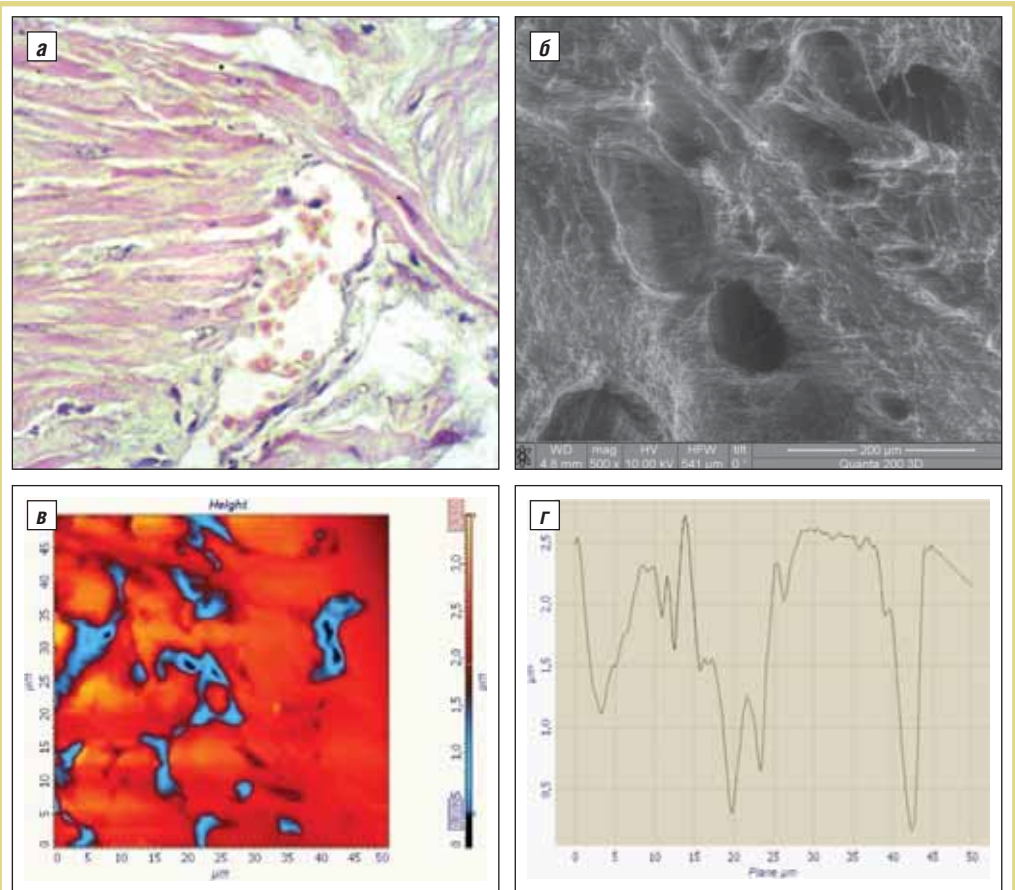
Наблюдалась сложная сеть капилляров, связанная с артериолами и венулами; последние нередко расширены и образуют тонкостенные лакунообразные «венозные озера». Спиральные артерии отдавали мелкие ветви как в строму эндометрия, так и непосредственно под базальную мембрану маточных ветвей.

В строении мышечных пучков миометрия матки изменений не обнаружено, в отличие от сосудов. Форма сосудов была изменена, их протяженность на гистограммах составляла  $1,7 \pm 0,3$  мкм (в контрольной группе –  $2,7 \pm 0,5$  мкм). Складчатость внутреннего слоя эндотелия нарушена, клетки уплощены. В эндотелии выявлены незначительные очаги деструкции. Эритроциты чаще были в виде сферы; часть из них (10–12%) – с нарушенной формой. Выявлен их диапедез через стенку сосуда. В просвете обнаружены нити фибрина и единичные тромбы (рис. 2).



**Рис. 1.** Плацента женщины при АИТ (гипотиреозе): большинство ворсин ишемичны (а, в), другие – полнокровны, со стазом эритроцитов (а, г), окутаны фибрином (а, б). Складки эндотелия капилляров сглажены (в, г); а – окраска гематоксилином и эозином;  $\times 400$ ; б – растровая электронная микроскопия,  $\times 2000$ ; в, г –  $\times 5000$

Таким образом, для пациенток с гипотиреозом характерна дисфункция ФПК, что показано с помощью как биохимических тестов, так и морфологических методов исследования. Наиболее достоверные отличия получены при анализе уровня эстриола и плацентарного лактогена. Количество прогестерона соответствовало реакции истощения. Показатели кортизола во всех группах были повышены, что свидетельствовало о реакции напряжения. Изменения уровня АФП (как повышение, так и понижение), свидетельствовали о нарушении функции ФПК. При патогистологическом исследовании с помощью инновационных методов исследования плаценты и матки нами были выявлены незрелость плаценты, уменьшение площади сосудистого русла, нарушение строения рельефа эндотелия, деструктивные и склеротические процессы, а также нарушение строения эритроцитов в изучаемых органах, что наряду с дисфункцией эндотелия может приводить к глубоким метаболическим и ишемическим нарушениям в организме матери и плода при патологии ЩЖ с явлениями гипотиреоза.



**Рис. 2.** Фрагменты матки женщины при АИТ (гипотиреозе): форма сосудов изменена. Ишемия. Складчатость эндотелия нарушена; а – окраска гематоксилином и эозином ( $\times 400$ ); б – растровая электронная микроскопия ( $\times 500$ ); в – двухмерная гистограмма; атомно-силовая лаборатория; г – графическое изображение глубины сосудов

## Литература

1. Вопросы эпидемиологии, этиологии, классификации и морфогенеза заболеваний щитовидной железы. Под ред. Т.В.Павловой / Белгород, 2004; 114 с.
2. Древаль А.В., Шестакова Т.П., Нечаева О.А. Заболевания щитовидной железы и беременность // Качество жизни. Медицина. – 2006; 3 (14): 34–9.
3. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика. Пособие для врачей / М.: МедЭкспертПресс, 2003; 48 с.
4. Новикова С.В., Туманова В.А., Логутова Л.С. и др. Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности. Под ред. член-корр. РАН В.И. Краснополского / М.: Медкнига, 2008; 298 с.
5. Павлова Т.В., Малютина Е.С., Петрухин В.А. и др. Состояние системы мать–плацента–плод при патологии щитовидной железы у матери // Арх. патол. – 2012; 4 (12): 34–7.
6. Павлова Т.В., Малютина Е.С., Петрухин В.А. Использование методов сканирующей микроскопии при исследовании маточно-плацентарных взаимоотношений при гипотиреозе // Арх. патол. – 2012; 12 (4): 53–6.
7. Шидловская Н.В., Логутова Л.С., Петрухин В.А. и др. Особенности течения беременности, лекарственной терапии и перинатальных исходов при диффузном токсическом зобе // Рос. вестн. акушера-гинекол. – 2008; 8 (4): 9–16.
8. Шидловская Н.В., Башакин Н.Ф., Логутова Л.С. и др. Врожденная патология у новорожденных, родившихся у матерей с диффузным токсическим зобом // Рос. вестн. акушера-гинекол. – 2008; 8 (6): 40–4.

9. Azizi F., Amouzegar A., Mehran L. et al. Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: Results of an Asian survey [Journal article] // *Endocr. J.* – 2014; 61 (7): 697–704.

10. Andersen S., Olsen J., Wu C. et al. Low Birth Weight in Children Born to Mothers with Hyperthyroidism and High Birth Weight in Hypothyroidism, whereas Preterm Birth Is Common in Both Conditions: A Danish National Hospital Register Study. [Journal Article] // *Eur. Thyroid. J.* – 2013; 2 (2): 135–44.

11. Nathan N., Sullivan S. Thyroid disorders during pregnancy. [Journal Article] // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2014; 43 (2): 573–97.

12. Павлова Т.В., Малютина Е.С., Петрухин В.А. Влияние патологии щитовидной железы на течение беременности и родов литературный обзор // *Фундаментальные исследования.* – 2011; 3: 15–22.

13. Петрухин В.А., Колендо С.А., Бурумжулова Ф.Ф. Особенности течения беременности и родов у пациенток с различными формами гипотиреоза // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* – 2009; 6: 29–31.

## HYPOTHYROIDISM IN PREGNANT WOMEN: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS

Professor **T. Pavlova**<sup>1</sup>, MD; **E. Malyutina**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor **V. Petrukhin**<sup>2</sup>, MD; **V. Markovskaya**<sup>1</sup>, Candidate of Biological Sciences  
<sup>1</sup>Belgorod State National Research University  
<sup>2</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

*Biochemical tests and morphological studies were performed in patients with hypothyroidism showed fetoplacental circulatory dysfunction; pathohistologically revealed changes in the vascular bed, uterus, and placenta may lead to severe maternal and fetal metabolic and ischemic disorders.*

**Key words:** hypothyroidism, pregnancy, uterus, placenta.