

С.О. Герзанич, О.Ю. Мулеса, Н.О. Лоя, Н.В. Гецько

## Взаємодія факторів ризику невиношування вагітності в умовах природного йодного дефіциту

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 4-9; doi 10.15574/PP.2019.80.4

**For citation:** Gerzanich SE, Mulesa OYu, Loya NA, Hetsko NV. (2019). The interaction of risk factors for early pregnancy loss in conditions of natural iodine deficiency. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 4-9. doi 10.15574/PP.2019.80.4

Наведено методику оцінки прогностичного значення різних факторів ризику невиношування вагітності (НВ) у першому триместрі в жінок, мешканців ендемічної зони, зі зміненими параметрами йодно-тиреоїдного гомеостазу (ЙТГ).

**Мета** — визначити прогностичне значення факторів ризику НВ і вивчити їх взаємодію при ранньому самовільному аборті в жінок із порушенням ЙТГ. **Пацієнти та методи.** Обстежено 77 жінок, які проживають в умовах природного йодного дефіциту (47 жінок із самовільним абортom у першому триместрі вагітності і 30 жінок, в яких ця вагітність закінчилася строковими пологами). Високу прогностичну інформативність для розвитку НВ мали 9 клініко-лабораторних показників, із яких 4 (йодурія, ТТГ, рівень вільного тироксину і титр АТ-ТПО) характеризували ЙТГ. Шляхом застосування послідовного аналізу Вальда з оцінкою інформативності ознак побудовано алгоритм прогнозування НВ.

**Результати.** Змінені параметри ЙТГ, обумовлені як дефіцитом йоду, так і аутоімунним компонентом, асоціюються зі збільшенням частоти НВ. Їх самостійне прогностичне значення реалізується лише при рівні йодурії <49 мкг/л. Відповідно, при рівнях йодурії, що відповідають легкому ступеню йодного дефіциту або відсутності такого, самостійне прогностичне значення параметрів ЙТГ не є статистично значущим і реалізується лише в поєднанні з іншими факторами ризику. Це обумовлює необхідність комплексного прекоцепційного дослідження параметрів ЙТГ при оцінці ризику НВ із метою досягнення еутиреоїдного стану на час настання вагітності. Запропоновано методику диференційованої оцінки ризику НВ як з урахуванням ролі окремих факторів, так і їх впливу в сукупності, зокрема, взаємодії тиреоїдних і нетиреоїдних факторів ризику.

**Висновки.** Наведений алгоритм та методика його інтерпретації показали високу значущість параметрів ЙТГ для прогнозування ризику НВ у першому триместрі.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** невиношування вагітності, йодний дефіцит, алгоритм прогнозування.

### The interaction of risk factors for early pregnancy loss in conditions of natural iodine deficiency

S.O. Gerzanich, O.Yu. Mulesa, N.O. Loya, N.V. Hetsko

SU «Uzhhorod National University», Ukraine

A methodology for assessing the prognostic value of various risk factors for early pregnancy loss (EPL) in women with altered parameters of iodine-thyroid homeostasis (ITH), permanently living in an endemic zone is presented.

**Purpose** — to determine the prognostic value of EPL risk factors and to study their interaction in early spontaneous abortion in women with ITH disorders.

**Patients and methods.** The study involved 77 women living in conditions of natural iodine deficiency (47 women with spontaneous abortion in the first trimester and 30 women with full-term pregnancy). High informational content was established for 9 clinical and laboratory parameters, of which 4 (ioduria, TSH, the level of free thyroxine and the titer of TPO-ab) characterized the condition of EPL. By applying Wald's sequential analysis with an assessment of the information content of signs, a logistic model to predict the EPL is constructed.

**Results.** The altered parameters of ITH due to both iodine deficiency and the autoimmune component are associated with an increase in the incidence of EPL. Their independent prognostic value is realized only at an iodine excretion level < 49 µg/L. Accordingly, at ioduria levels corresponding to a mild degree of iodine deficiency, or the absence thereof, the independent prognostic value of ITH parameters is not statistically significant and is realized only in combination with other risk factors. This necessitates a comprehensive pre-conceptual study of ITH parameters in assessing the risk of EPL in order to achieve an euthyroid condition by the time of pregnancy. A method for differentiated assessment EPL risk both with regard to the role of individual factors and their influence in the aggregate, namely the interaction of thyroid and nonthyroid risk factors.

**Conclusions.** The presented logistic model and the methodology for its interpretation showed the high significance of ITH parameters for predicting the risk of EPL. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of SU «Uzhhorod National University». The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors. No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** early pregnancy loss, iodine deficiency, prediction algorithm.

### Взаимодействие факторов риска невынашивания беременности в условиях природного дефицита йода

С.Е. Герзанич, О.Ю. Мулеса, Н.А. Лоя, Н.В. Гецько

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина

Представлена методика оценки прогностического значения различных факторов риска невынашивания беременности (НБ) в первом триместре у женщин с измененными параметрами йодно-тиреоидного гомеостазу (ЙТГ), постоянно проживающих в условиях эндемической зоны.

**Цель** — определить прогностическое значение факторов риска НБ и изучить их взаимодействие при раннем самопроизвольном абортe у женщин с нарушением ЙТГ.

**Пациенты и методы.** Обследовано 77 женщин, проживающих в условиях естественного йодного дефицита (47 женщин с самопроизвольным абортom в первом триместре беременности и 30 женщин, у которых данная беременность закончилась срочными родами). Высокая информативность установлена для 9 клинико-лабораторных показателей, из которых 4 (йодурия, ТТГ, уровень свободного тироксина и титр АТ-ТПО) характеризовали состояние ЙТГ. Путем применения последовательного анализа Вальда с оценкой информативности признаков построен алгоритм прогнозирования НБ.

**Результаты.** Измененные параметры ЙТГ, обусловленные как дефицитом йода, так и аутоиммунным компонентом, ассоциируются с увеличением частоты НБ. Их самостоятельное прогностическое значение реализуется только при уровне экскреции йода <49 мкг/л. Соответственно, при уровне

йодурии, соответствующем легкой степени йодного дефицита, или отсутствии такового самостоятельное прогностическое значение параметров ЙТГ не является статистически значимым и реализуется только в сочетании с другими факторами риска. Это обуславливает необходимость комплексного пре-концепционного исследования параметров ЙТГ при оценке риска НВ с целью достижения эутиреоидного состояния к моменту наступления беременности. Предложена методика дифференцированной оценки риска НВ как с учетом роли отдельных факторов, так и их влияния в совокупности, а именно, взаимодействия тиреоидных и нетиреоидных факторов риска.

**Выводы.** Представленный алгоритм и методика его интерпретации показали высокую значимость параметров ЙТГ для прогнозирования риска НВ в первом триместре.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, йодный дефицит, алгоритм прогнозирования.

## Актуальність

Захворювання, спричинені дефіцитом йоду, визнано загальносвітовою проблемою, особливо актуальною в країнах, де через відсутність системного підходу до масової йодної профілактики спостерігається значне зростання їх загальної частоти з одночасною зміною структури захворюваності, передусім серед найбільш вразливого контингенту — дітей і вагітних жінок. За даними останнього моніторингу, по всій території України зберігається йодний дефіцит легкого ступеня: медіана йодурії в не вагітних жінок становить <90 мкг/л, у 57% школярів — <100 мкг/л, а частка домогосподарств, які вживають йодовану сіль (>15 мг йоду/кг), складає <20% [10].

Враховуючи, що далеко не у всіх мешканців ендемічних регіонів виявляються наслідки йодного дефіциту, коло питань, пов'язаних із механізмами реалізації його патогенного впливу, значно розширюється. Поряд із дефіцитом йоду існують інші суттєві фактори, що впливають на тиреоїдний гомеостаз шляхом посилення або ослаблення впливу йодного дефіциту на організм матері і плода [6]. З іншого боку, вплив більшості фонових збогів повною мірою виявляється лише на тлі йодного дефіциту, який у разі його вираженої тривалої дії на організм, поряд з іншими негативними факторами, призводить до порушення йодно-тиреоїдного гомеостазу (ЙТГ) із загрозливими перинатальними наслідками, оскільки постійне проживання в ендемічній місцевості потребує додаткової мобілізації функції щитоподібної залози (ЩЗ) під час вагітності на 10–15% [9]. У зв'язку з цим необхідність дослідження ЙТГ у рамках системної діагностики причин акушерської патології є обґрунтованою з позицій доказової медицини, що втілено у практичних рекомендаціях провідних професійних спільнот світу (RCOG, ASRM та ESHRE) [7].

Невиношування вагітності (НВ) становить 10–30% усіх вагітностей, що обумовлює акту-

альність дослідження цієї проблеми та необхідність подальшого розвитку, зокрема, у напрямках удосконалення молекулярно-генетичних, лабораторних, інструментальних методів оцінки, а також прогнозування стану плода і новонародженого [1]. Серед причин НВ виділяють анатомічні, генетичні, інфекційні, імунологічні та гормональні, причому у 50% вони ще не з'ясовані [15]. Беручи до уваги синергізм численних факторів у патогенезі НВ, важливим є диференційований підхід як при оцінці ролі окремих факторів, так і ризику їх взаємопотенціювання.

**Мета** дослідження — визначити прогностичне значення факторів ризику НВ та вивчити їх взаємодію при ранньому самовільному аборті в жінок із порушеннями йодно-тиреоїдного статусу.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 77 вагітних мешканок Закарпатської області, регіону ендемічного щодо йодного дефіциту (47 жінок із самовільним абортom у першому триместрі вагітності (основна група) і 30 жінок (контрольна), в яких ця вагітність закінчилася строковими пологамі).

Параметри ЙТГ оцінено за рівнями вільного тироксину (fT4) і тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові відповідно до норм ТТГ, рекомендованих Американською тиреодологічною асоціацією для першого триместру (0,1–2,5 Од/мл). Рівень йодної забезпеченості вагітних визначено за показником йодурії (Gutte—Kuntz у модифікації Dunn, 1993), ступінь аутоімунного ураження ЩЗ — за титром антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО).

Параметри, що характеризують ендокринну функцію хоріона, визначено за рівнем у сироватці крові прогестерону і хоріонічного гонадотропіну. Отримані показники оцінено щодо їх фізіологічних параметрів для відповідного терміну вагітності і представлено в одиницях вимірювання MOM.

Визначення генетичних поліморфізмів тромбофілії, асоційованих із гемостазіологіч-

Таблиця

**Диференціально-прогностична таблиця  
із використанням інформативності прогностичних коефіцієнтів показників, абс.**

Показник	Значення показника	Група обстежених		ПК	I
		основна (n=47)	контрольна (n=30)		
1. Маркери тромбофілії	Так	37	5	3,37	3,93
	Ні	10	25	-2,96	
2. Повторні епізоди загрози с/а під час цієї вагітності	Так	31	3	4,10	3,47
	Ні	16	27	-2,11	
3. Прогестерон (<1 МОМ)	Так	22	1	5,74	3,06
	Ні	25	29	-1,30	
4. ТТГ (>2,5 Од/мл)	Так	23	2	4,33	2,38
	Ні	24	28	-1,31	
5. АТ-ТПО (>50 Од/мл)	Так	28	4	3,25	2,27
	Ні	19	26	-1,66	
6. Гіпотироксинемія (fT4 <0,93 нг/дл)	Так	25	3	3,63	2,18
	Ні	22	27	-1,42	
7. Йодурія (мкг/л)	<49	14	2	3,25	1,37
	50–99	15	6	1,01	
	>100	18	22	-1,41	
8. Урогенітальна інфекція	так	20	4	2,52	1,01
	ні	27	26	-0,89	
9. Хоріонічний гонадотропін (МОМ)	<0,5	27	8	1,67	0,88
	0,51–1,5	20	22	-1,18	

ним та фолатним циклом, досліджено методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР): ген FII — протромбін, ген ITGB3- $\beta$ -інтегрин, ген Серпін 1 (PAI-1) та MTR: 2756, MTHFR: 1298 та MTHFR: 677. Гетерозиготне і гомозиготне носійство інтерпретовано як ризик акушерських ускладнень, зокрема НВ.

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою програми Microsoft Excel 2010. Також застосовано метод неоднорідного послідовного аналізу, суттєвою перевагою якого, як і у випадку непараметричних критеріїв оцінки відмінностей, є можливість його застосування при будь-якому характері розподілу, що є важливим під час проведення саме медико-біологічних досліджень і дає змогу уникнути обмежень для нормального розподілу ознак у вибірках. У застосуванні послідовної діагностичної процедури оцінкою інформативності ознак є критерій Кульбака, який дозволяє оцінити не достовірність відмінностей між розподілами, а ступінь цих відмінностей. Особливістю патометричного алгоритму розпізнавання є «зупинка за Вальдом», яка полягає у припиненні роботи алгоритму по досягненні сумою прогностичних коефіцієнтів одного із двох діагностичних порогів, визначених виходячи із заздалегідь обраного припустимого рівня діагностичних помилок ( $\leq 5\%$ ). Застосовано порогові з урахуванням імовірності помилки 0,05, 0,025 і 0,01. При цьому значення

порогів відповідно становили для  $A_1 = 6,4; 8; 10$ , для  $A_2 = -6,4; -8; -10$  [2, 5].

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час розрахунку відносної частоти діагностичних показників та обчислення їх статистичної значущості виявлено достовірні відмінності за точним методом Фішера (pTMФ) та співвідношенням шансів (OR [95% CI]) між клінічними групами лише за 9 із 21 дослідженого клініко-лабораторного показника. Ці 9 показників визначено як фактори ризику НВ, для яких розраховано прогностичні коефіцієнти (ПК) із подальшою оцінкою їх інформативності (I), відповідно до якої діагностичні показники упорядковано в міру її зменшення і наведено у вигляді диференціально-прогностичної таблиці (табл.), що є інформаційною основою роботи алгоритму, який базується на патометричній процедурі розпізнавання. Мінімальною інформативністю для включення ознаки в діагностичну таблицю є  $I > 0,5$ .

Достовірне збільшення частоти діагностики спадкових тромбофілій виявлене в 78,7% жінок основної групи порівняно із 16,7% жінок кон-

трольної (OR [95% CI] = 18,5 [5,6–60,7]), підтверджує існуючу на сьогодні концепцію мультифакторного характеру НВ, який реалізується взаємним потенціюванням алельного поліморфізму генів і факторів зовнішньої дії. Зокрема, йдеться про виявлений поліморфізм у генах FII — протромбін, ITGB3- $\beta$ -інтегрин, Серпін 1 (PAI-1), MTR: 2756, MTHFR: 1298 та MTHFR: 677, асоційованих із гемостазіологічним, ендотеліальним каскадом та фолатним циклом, участь яких у процесі імплантації і плацентації на сьогодні є доведеною [8].

Важливою клінічною ознакою, яка має негативне прогностичне значення щодо НВ, є повторні епізоди підвищення тонуусу матки, діагностовані методом ультразвукового дослідження (OR [95% CI] = 17,4 [4,6–66,4]). Лабораторним показником із найбільшим значенням співвідношення шансів між клінічними групами виявився рівень прогестерону <1 МОМ (25,5 [3,2–203,1]), який, попри очікування, не корелював із хоріонічним гонадотропіном (3,7 [1,4–10,0]). Відсутність достовірного корелятивного зв'язку може бути обумовлена застосованою загальноприйнятою методикою ранжування показників, що вимагатиме її вдосконалення в подальших дослідженнях. Також важливим у плані достовірної відмінності між групами став факт діагностованої методом ПЛР уrogenітальної інфекції в жінок із НВ (4,8 [1,5–16,0]).

Що стосується показників, які характеризують ЙТГ, найвище співвідношення шансів відмічалось (у порядку зменшення) для ТТГ (13,4 [2,9–62,9]), гіпотироксинемії (10,2 [2,7–38,4]), АТ-ТПО (9,6 [2,9–62,9]) і йодурії (4,4 [1,6–12,1]), що вказувало на прямий зв'язок між ризиком НВ і зміненими параметрами ЙТГ. Так, кратне збільшення частоти антитілоносійства, виявлене в жінок основної групи, у поєднанні з аналогічною динамікою ТТГ і fT4 підтверджує сучасну концепцію про існування як ТТГ-залежного, так і безпосередньо тиреоїдного механізму реалізації патогенного впливу АТ-ТПО при НВ [12]. Підвищення титру АТ-ТПО розглядається як елемент опосередкованого впливу через розвиток гіпотироксинемії, а з іншого боку, — як один із так званих екстратиреоїдних факторів. Воно є лише маркером недостатньої імунної толерантності організму вагітної, а відтак — може вважатися самостійною ланкою у каскаді подій, що призводять до переривання вагітності, зокрема, за рахунок продукції антитіл до хоріонічного гонадотропіну і антифосфоліпідних

антитіл. А це безпосередньо може призводити до реалізації тромбофілічних станів у плаценті [13, 14]. Порушення клітинного та гуморального імунітету при високому титрі АТ-ТПО пояснює високий ризик НВ у першому триместрі в пацієнток навіть при нормальній функції ЩЗ [15], а гіпотироксинемія реалізується шляхом патогенного впливу на ангиогенез і продукцію цитокінів, проліферацію трофобласта і його інвазію [11, 16]. Аналогічні висновки стосовно ролі про- і протизапальних інтерлейкінів, а також судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF) зроблені нами під час попередніх досліджень [3, 4].

Подальший аналіз отриманих результатів продовжено шляхом ілюстрації роботи алгоритму прогнозування. Робота алгоритму здійснюється методом послідовного обчислення ПК у чіткій відповідності, у порядку зменшення їх інформативності (табл.). Тобто наявність певної ознаки відображається в алгоритмі шляхом додавання відповідного значення ПК до попередніх, а її відсутність — шляхом додавання відповідного значення ПК зі знаком «-».

Наприклад, наявність показника «Маркери тромбофілії», із найвищим коефіцієнтом інформативності (I=3,93) під № 1 у таблиці, виражаємо шляхом включення в алгоритм ПК, що відповідає значенню «Так» (3,37), і початкова сума  $S=0+3,37=3,37$ . Порівнюємо отриману суму з прогностичними порогоми  $-6,5 < -3,37 < 6,4$  (жодного з порогів не досягнуто). Далі: наявність в обстежуваній вагітній показника № 2 (I=3,47) «Повторні епізоди загрози с/а під час цієї вагітності» виражаємо значенням «Так» (ПК=4,10) і додаємо його до суми прогностичних коефіцієнтів  $S=3,37+4,10=7,47$ . Порівнюємо суму з прогностичними порогоми —  $6,5 < 7,47 < 6,4$ . Отже, перевищено поріг  $A1=6,4$ , який відповідає  $p < 0,05$ . Роботу алгоритму прогнозування закінчено, винесено рішення «Високий ризик НВ» ( $p < 0,05$ ). Тобто наявність лише перших двох ознак (№ 1 і № 2) вже з достатньою імовірністю свідчить про високий ризик НВ.

Наводимо ситуацію, за якої в обстежуваній жінки не виявлено жодного з факторів тромбофілії. Враховуючи, що цей показник із найвищим коефіцієнтом інформативності (I=3,93) поданий під № 1 у таблиці, роботу алгоритму починаємо із включення в нього ПК, що відповідає значенню «Ні» (-2,96), і початкова сума  $S=0-2,96=-2,96$ . Порівнюємо отриману суму з прогностичними порогоми  $-6,5 < -2,96 < 6,4$ , тобто жодного з порогів не досягнуто. Далі:



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

наявність в обстежуваної вагітної показника № 2 ( $I=3,47$ ) «Повторні епізоди загрози с/а під час цієї вагітності» виражаємо значенням «Так» ( $PK=4,10$ ) і додаємо його до суми прогностичних коефіцієнтів  $S=-2,96+4,10=1,2$ . Порівнюємо суму з прогностичними порогоми  $-6,5<1,2>6,4$ ; тобто жодного з порогів не досягнуто. Наступний крок: показник № 3 «Прогестерон», який у цієї вагітної становить  $<1$  МОМ; відповідний  $PK$  становить  $5,74$  і додається до суми прогностичних коефіцієнтів  $S=-2,96+4,10+5,74=6,67$ . Порівнюємо суму з прогностичними порогоми  $-6,5<6,67>6,4$ . Отже, перевищено поріг  $A1=6,4$ , який відповідає  $p<0,05$ , і роботу алгоритму прогнозування закінчено, винесено рішення «Високий ризик НВ». Тобто за відсутності маркерів тромбофілії, але за наявності повторних епізодів загрози с/а під час цієї вагітності та рівня прогестерону у крові, нижче критично необхідного ( $<1$  МОМ), можна зробити висновок із достатньою ймовірністю ( $p<0,05$ ) про високий ризик НВ у цієї пацієнтки.

Наведені приклади, що показують принцип роботи алгоритму, дозволяють проаналізувати дані  $PK$  для усіх 9 показників і виявити, що наявність лише перших трьох (№ 1, № 2 і № 3) ознак виражається сумою прогностичних коефіцієнтів  $S=3,37+4,10+5,74=13,21$  та перевищує порогови  $A1=6,4$  і навіть  $10$ , що відповідає  $99\%$  ( $p<0,01$ ) ймовірності НВ.

Проте метою нашого дослідження є вивчення ролі параметрів  $ITG$  у формуванні ризику НВ, тому моделюємо ситуацію, коли значущі «нетиреодні» параметри № 1, № 2 і № 3 у пацієнтки не діагностовані. Тоді, відповідно, сума їх  $PK$  становить  $S=-2,96+(-2,11)+(-1,30)=-6,37$ . Порівнюємо суму з прогностичними порогоми  $-6,5<1,2>6,4$ ; тобто жодного з порогів не досягнуто. У такому разі в обчислення включаються наступні за ієрархією (табл.) показники (№ 3, 4 ... 9) до досягнення сумою прогностичних коефіцієнтів ( $S$ ) величини порога, який відповідає ймовірності  $95\%$ . Так, наступний показник № 4 «ТТГ ( $>2,5$  Од/мл)» ( $I=2,38$ ) — значення «Так» ( $PK=4,33$ );  $S=-6,37+4,33=-2,04$  (порогів не досягнуто). Наступний показник № 5 «АТ-ТПО ( $>50$  Од/мл)» ( $I=2,27$ ) — значення «Так» ( $PK=3,25$ );  $S=-6,37+4,33+3,25=1,21$  (порогів не досягнуто). Наступний показник № 6 «Гіпотироксинемія ( $fT4<0,93$  нг/дл)» ( $I=2,18$ ) — значення «Так» ( $PK=3,63$ );  $S=-6,37+4,33+3,25+3,63=4,84$  (порогів не досягнуто). Наступний показник № 7 «Йодурія

(мкг/л)» ( $I=1,31$ ), який із 3 можливих, наведених у таблиці, дає, наприклад, значення «50–99» ( $PK=1,01$ ). У такому разі сума прогностичних критеріїв  $S=-6,37+4,33+3,25+3,63+1,01=5,85$  (порогів не досягнуто). Якщо параметр «Йодурія (мкг/л)» дає значення « $<49$ » ( $PK=3,25$ ), то  $S=-6,37+4,33+3,25+3,63+3,25=8,09$  (перевищено поріг  $A1=8$ ), роботу алгоритму прогнозування закінчено і винесено рішення «Високий ризик НВ» ( $p<0,025$ ).

Перевірку точності роботи алгоритму прогнозування проведено шляхом комплексного обстеження 18 жінок із діагностованим самовільним абортom у першому триместрі, які постійно проживають у регіоні із  $ЙД$ . Високий ризик НВ відмічено в 14 пацієнток, помилкових прогнозів — 4. Серед 22 породіль контрольної групи, які народжували в терміні 37–42 тижнів, результат алгоритму у вигляді «Низький ризик НВ» виявлено у 20 жінок. Чутливість прогнозування —  $0,778$ ; специфічність —  $0,909$ . Коефіцієнт позитивної ймовірності ( $LH+$ ) —  $8,56$  [ $2,23-33,0$ ], негативної ймовірності ( $LH-$ ) —  $0,24$  [ $0,10-0,59$ ]. Випадків, коли після розгляду всіх показників сума не досягла жодного з основних порогів, тобто прогноз вважається невизначеним за недостатністю інформації, не встановлено.

Отже, із наведених 9 статистично значущих прогностичних факторів НВ 4 показники характеризують стан  $ITG$ . Їх самостійне прогностичне значення реалізується лише в сукупності, тобто коли сума ( $S$ )  $PK$  показників № 4, № 5, № 6 і № 7 забезпечує перевищення емпіричного порога  $A1=6,4$ . Це, по-перше, вказує на необхідність включення в комплексне обстеження вагітних групи ризику щодо невиношування принаймні вказаних 4 параметрів, що характеризують  $ITG$ . По-друге, слід наголосити, що перевищення емпіричного порога можливе тільки при значенні параметра «Йодурія» на рівні  $<49$  мкг/л ( $PK=3,25$ ), що відповідає середньотяжкому ступеню  $ЙД$  за класифікацією ВООЗ. У разі, коли значення «Йодурія» становить 50–99 ( $PK=1,01$ ), що відповідає легкому ступеню  $ЙД$ , або  $>100$  ( $PK=-1,41$ ), що свідчить про відсутність  $ЙД$ , сума  $PK$  цих показників не перевищує порога  $A1=6,4$  і виноситься рішення «Низький ризик НВ».

Таким чином, змінені параметри  $ITG$ , обумовлені як дефіцитом йоду, так і аутоімунним компонентом, асоціюються зі збільшенням частоти НВ. Виявлений у ході цього дослідження та роботах інших авторів патогенетич-

ний зв'язок обґрунтовує доцільність комплексної оцінки ЙТГ під час планування вагітності в жінок із високим ризиком НВ. Враховуючи, що виявлені зміни ЙТГ діагностовані в першому триместрі, важливим є досягнення еутиреоїдного стану саме до початку вагітності, тому потребує застосування прекоцепційного підходу до медикаментозної корекції йодно-тиреоїдного статусу.

## Висновки

Виявлені порушення ЙТГ є одним із вагомих факторів ризику НВ, який реалізується шляхом розвитку гіпотироксинемії, спричиненої як аутоімунним ураженням тканини ЩЗ, так і дефіцитом йоду тяжкого ступеня. Застосування патометричного алгоритму дає змогу виокремити роль вказаних факторів серед інших ключових факторів НВ, враховуючи як

монофакторний, так і їх поєднаний вплив у патогенезі НВ. Це особливо актуально для жінок із різним йодно-тиреоїдним статусом, характерним в умовах природного ЙД. Тому обґрунтованим є комплексне дослідження маркерів ЙТГ (ТТГ, fT4, титру АТ-ТПО, йодурії) на етапі планування вагітності, враховуючи тривалість медикаментозної корекції для досягнення еутиреоїдного стану.

## Перспективи подальшого розвитку у даному напрямку

Наведена прогностична модель аналогічним способом може бути застосована для оцінки факторів ризику будь-якої акушерської патології шляхом виявлення найбільш інформативних клініко-лабораторних параметрів та побудови відповідного алгоритму.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Antipkin YuG, Davydova YuV. (2012). Osnovnye napravleniya razvitiya perinatalnoy meditsiny. Reproaktiv. endokrinologiya. 2: 5–7 [Антипкин ЮГ, Давыдова ЮВ. (2012). Основные направления развития перинатальной медицины. Репродуктив. эндокринология. 2: 5–7].
- Herzanych SO. (2008). Antytilya do tyroperoksydazy i funktsiia shchytovidnoi zalozy u vahitnykh v umovakh pryrodnoho yodnoho defitsytu. Pediatriia, akusherstvo ta hinekologhiia. 4: 42–49 [Герзанич СО. (2008). Антитіла до тиропероксидази і функція щитовидної залози у вагітних в умовах природного йодного дефіциту. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 4: 42–49].
- Herzanych SO. (2008). Antytilya do tyroperoksydazy i funktsiia shchytovidnoi zalozy u vahitnykh v umovakh pryrodnoho yodnoho defitsytu. Pediatriia, akusherstvo ta hinekologhiia. 6: 74–77 [Герзанич СО. (2008). Антитіла до тиропероксидази і функція щитовидної залози у вагітних в умовах природного йодного дефіциту. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 6: 74–77].
- Herzanych SO, Zadorozhna TD, Dashkevych Vle. (2011). Morfolohichna ta imunohistokhimichna kharakterystyka platsent zhynok iz riznym yodnym zabezpechenniam pid chas vahitnosti. Zdrove zhenschyny. 6 (62): 90–94 [Герзанич СО, Задорожна ТД, Дашкевич ВЕ. (2011). Морфологічна та імуногістохімічна характеристика плацент жінок із різним йодним забезпеченням під час вагітності. Здоров'я жінки. 6 (62): 90–94].
- Gubler EV. (1990). Informatika v patologii, klinicheskoy meditsini i pediatrii. Leningrad: Meditsina: 176 [Гублер ЕВ. (1990). Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Ленинград: Медицина: 176].
- Dashkevych Vle, Herzanych SO, Bulyk LM. (2007). Funktsionalnyi stan shchytovidnoi zalozy pri nevinoshuvanni vahitnosti v umovakh riznoi yodnoi zabezpechenosti. Reproduktyvnoe zdorove zhenschyny. 2: 84–87 [Дашкевич ВЕ, Герзанич СО, Булик ЛМ. (2007). Функціональний стан щитовидної залози при невиношуванні вагітності в умовах різної йодної забезпеченості. Репродуктивне здоров'я жінки. 2: 84–87].
- Zhabchenko IA. (2018). Habitual miscarriage: what you should do and what you should not do (Review). Health of woman. 1 (127): 9–14 [Жабченко ІА. (2018). Звичне невиношування: що необхідно робити і чого робити не слід. Здоров'я жінки. 1 (127): 9–14]. doi 10.15574/HW.2018.127.9
- Arias-Sosa LA, Acosta ID, Lucena-Quevedo E, Moreno—Ortiz H., Esteban-Perez C, Forero-Castro M. (2018). Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss. J Assist Reprod Genet. 35 (3): 355–366.
- Glinor D. (2007). The importance of iodine nutrition during pregnancy. Public Health Nutr. 12 (10): 1542–1546.
- Van der Haar F, Gerasimov G, Tyler VQ, Timmer A. (2011). Universal salt iodization in the Central and Eastern Europe, Commonwealth of Independent States (CEE/CIS) Region during the decade 2000–09: Experiences, achievements, and lessons learned. Food and Nutrition Bulletin. 4 (32) (supplement). United Nations University Press: 294.
- Haixia Liu, Zhongyan Shan, Chenyan Li, Jinyuan Mao. (2014). Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. Thyroid. 24 (11): 1642–1649.
- Hui He, Shuang Jing, Fei Gong, Yue Qiu Tan, Guang Xiu Lu, Ge Lin. (2016). Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: A meta-analysis. Taiw J Obstet Gynecol. 55 (2): 159–165.
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. (2006). Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J Clin Endocrinol Metab. 91 (7): 2587–2589.
- Prummel MF, Wiersinga WM. (2004). Thyroid autoimmunity and miscarriage. Eur J Endocrinol. 150 (6): 751–755.
- Stagnaro—Green A. (2011). Thyroid antibodies and miscarriage: where are we at a generation later? J Thyroid Res. 2011: 8419–8449.
- Thangaratnam Sh, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. (2011). Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: metaanalysis of evidence. Br Med J. 342 (7806): d2616.

## Відомості про авторів:

**Герзанич Святослав Омелянович** — д.мед.н., проф. каф. акушерства та гінекології ДВУЗ «Ужгородський національний університет».

Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 3. <https://orcid.org/0000-0001-7065-0795>.

**Мулеса Оксана Юріївна** — к.тех.н., доц. каф. кібернетики та прикладної математики ДВУЗ «Ужгородський національний університет».

Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 3. <http://orcid.org/0000-0002-6117-5846>.

**Лоя Надія Олександрівна** — к.мед.н., асистент каф. акушерства та гінекології ДВУЗ «Ужгородський національний університет».

Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 3. <https://orcid.org/0000-0002-1698-8861>.

**Гецко Наталія Василівна** — к.мед.н., асистент каф. акушерства та гінекології ДВУЗ «Ужгородський національний університет».

Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 3. <https://orcid.org/0000-0001-6040-3942>.

Стаття надійшла до редакції 11.08.2019 р.; прийнято до друку 13.12.2019 р.