

Скрининговое определение тиреотропного гормона в диагностике субклинического гипотиреоза у беременных: версии и контраверсии

С. В. Хабаров, д.м.н., заслуженный врач России, проф. кафедры акушерства и гинекологии¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии², гл. врач³

¹Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула

²Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва

³ООО «Витромед», Москва

Screening determination of thyroid stimulating hormone in diagnosis of subclinical hypothyroidism in pregnant women: versions and contraversions

S. V. Khabarov

Tula State University, Tula; Federal Scientific and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow; Vitromed Co., Moscow; Russia

Резюме

Работа посвящена необходимости проведения скринингового исследования функции щитовидной железы у женщин в прегравидарный период и в период гестации. Патологические состояния щитовидной железы относятся к одним из наиболее частых заболеваний эндокринной системы, уступая по распространенности лишь сахарному диабету. При этом за последние годы наблюдается рост тиреоидной недостаточности. Клинический и субклинический гипотиреозы являются наиболее распространенными гормональными дисфункциями во время беременности, которые оказывают негативное влияние на течение гестации и внутриутробное развитие плода. При этом субклинический гипотиреоз – легко поддающееся лечению заболевание, которое снижает связанную с беременностью заболеваемость матери и плода. Обследование только пациентов группы риска, вероятно, пропускает большинство случаев. Следовательно, должны быть установлены руководящие принципы для универсального скрининга дисфункции ЩЖ в прегравидарный период и во время беременности со своими диапазонами для ТТГ в период гестации, рассчитанными с учетом региональных, этнических и популяционных особенностей. Заместительная терапия левотироксином у женщины с субклиническим гипотиреозом в прегравидарном периоде и во время беременности должна начинаться сразу после диагностики указанного состояния и быть адекватной по срокам и дозе.

Ключевые слова: беременность, щитовидная железа, скрининг, заболевание щитовидной железы, гипотиреоз, субклинический, выкидыш, исходы беременности, лечение йодом, левотироксин.

Summary

The work is devoted to the necessity of conducting a screening study of thyroid function in women in the pre-gravidar period and during gestation. Pathological conditions of the thyroid gland are one of the most common diseases of the endocrine system, second only to diabetes mellitus in prevalence. At the same time, in recent years, there has been an increase in thyroid insufficiency. Clinical and subclinical hypothyroidism are the most common hormonal dysfunctions during pregnancy, which have a negative impact on the course of gestation and fetal development. At the same time, subclinical hypothyroidism is an easily treatable disease that reduces the pregnancy related morbidity of the mother and fetus. Screening only at-risk patients probably skips most cases. Therefore, guidelines should be established for universal screening of thyroid dysfunction in the pre-gravidar period and during pregnancy with their own ranges for thyroid stimulating hormone during gestation, calculated taking into account regional, ethnic and population characteristics. Levothyroxine replacement therapy in a woman with subclinical hypothyroidism in the pre-gravidar period and during pregnancy should begin immediately after the diagnosis of this condition and be adequate in terms of timing and dose.

Key words: pregnancy, thyroid, screening, thyroid diseases, hypothyroidism, subclinical, miscarriage, pregnancy outcomes, iodine treatment, levothyroxine.

Патологические состояния щитовидной железы (ЩЖ) относятся к одним из наиболее частых заболеваний эндокринной системы, уступая по распространенности лишь сахарному диабету.

При этом в последние десятилетия прослеживается рост тиреоидной недостаточности, современная лабораторная диагностика которой основана на определении в первую очередь концентрации в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ) и свободной фракции тироксина (свТ₄). Особенно часто встречается субклинический (латентный) гипотиреоз (СГ) – пограничное состояние между нормой и явными клиническими проявлениями первичного гипотиреоза

с характерным изолированным повышением уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов (в основном свТ₄) в сыворотке крови и бессимптомном течении или наличии только неспецифических симптомов. К гипотиреоидным состояниям также относят манифестный гипотиреоз, сочетающий повышение содержания ТТГ и снижение содержания свТ₄ в крови при наличии клинических проявлений, и изолированную гипотироксинемию, характеризующуюся снижением уровня свТ₄ при нормальном уровне ТТГ [1, 2].

Среди различных вариантов тиреоидной дисфункции ведущее место принадлежит гипотиреозу: при распространенности первичного манифестного гипотиреоза в популяции

от 0,2 до 1,1 % СГ диагностируется у 1,2–15,0 % жителей планеты, различаясь в зависимости от пола (у женщин распространенность примерно в три раза выше, чем у мужчин) и увеличиваясь с возрастом.

В РФ эпидемиологических работ по изучению популяционных особенностей гипотиреоза проводилось крайне мало. Но и результаты, полученные в ходе данных исследований, продемонстрировали колебания частоты йоддефицитных состояний в разных регионах от 26 до 65 %.

Термин «субклинический гипотиреоз» в последнее время стал широко применяться в эндокринологии. Основанием к этому стало начало использования в клинической практике

высококчувствительного способа определения уровня ТТГ и свТ₄ в сыворотке крови. Представление о субклиническом нарушении функции ЩЖ основано на характере взаимоотношения секреции ТТГ и свТ₄, действующей по принципу отрицательной обратной связи в оси «гипоталамус – гипофиз – ЩЖ». При этом между концентрациями ТТГ и свТ₄ присутствует обратная логарифмическая зависимость, в соответствии с которой даже небольшое, еще в пределах референсных величин, снижение концентрации свТ₄ приводит к многократному увеличению концентрации ТТГ. Так, уменьшение величины свТ₄ в два раза приводит к повышению уровня ТТГ в восемь раз. В связи с чрезвычайно высокой чувствительностью определение содержания ТТГ в крови в настоящее время является наиболее точным методом оценки функционального состояния ЩЖ и может использоваться как для диагностики, так и оценки эффективности лечения тиреоидных заболеваний [2].

На сегодня ведущим способом анализа функционального состояния гипофиз-тиреоидной системы является прямое определение содержания тиреотропного и тиреоидных гормонов в сыворотке крови, которое практически полностью вытеснило из клинической практики менее информативные косвенные методы оценки функции ЩЖ (оценка поглощения радиойода железой, основного обмена, измерение скорости сухожильного рефлекса, содержание холестерина и КФК в крови).

До конца 80-х годов прошлого столетия методы радиоиммунологического анализа – РИА (так называемые системы I поколения) позволяли определять только общие фракции (сумму связанных с транспортными белками и свободных фракций) тиреоидных гормонов, но не давали возможность исследовать низкие (менее 0,4 мЕд/л) концентрации ТТГ в сыворотке крови. Позднее были созданы версии РИА, основанные на иммунометрическом принципе с использованием твердофазных носителей и моноклональных антител, которые позволяли с более высокой точностью определять уровень свободных (не связанных с белками) фракций Т₃ и Т₄. Это привело к существенному улучшению диагностики тиреоидной функции, так как именно свободные формы тиреоидных гормонов

обеспечивают весь спектр их биологической активности. Кроме того, применение неизотопных модификаций метки (флуоресцентной и хемилюминесцентной) в системах II поколения позволило увеличить чувствительность способов измерения уровня ТТГ до 0,1 мЕд/л. В дальнейшем развитие методов гормонального анализа привело к созданию систем III поколения для использования в автоматических хемилюминесцентных анализаторах с чувствительностью 0,01 мЕд/л и выше. Так, аналитическая чувствительность (способность выявлять наименьшее количество гормона) у некоторых современных анализаторов для ТТГ достигает 0,002 мЕд/л, а функциональная чувствительность, определяемая как минимальная концентрация ТТГ, определяемая с коэффициентом вариации менее 20%, составляет менее 0,01 мЕд/л [1, 2].

Анализ состояния репродуктивного здоровья женщин и факторов, его формирующих, показал ухудшение его у беременных, особенно за счет тиреоидной дисфункции, частота которой в последнее время значительно возросла. Одним из заболеваний ЩЖ, которое осложняет течение беременности и влияет на развитие плода, является гипотиреоз.

По данным различных авторов, явный (клинический) гипотиреоз встречается в мире в 0,3–1,9 % беременностей, СГ – приблизительно в 1,5–5,0 %. Частота изолированной гипотироксинемии у беременных составляет приблизительно 1,3 % [3, 4].

С самых ранних сроков беременность является состоянием, приводящим к изменениям функции ЩЖ. Так как активность всех биологических процессов в гестационный период значительно повышается, даже минимальное снижение концентрации тиреоидных гормонов у беременной сопровождается нарушением адаптации материнского организма к беременности.

Ряд физиологических процессов, происходящих во время беременности, влияет на обмен гормонов ЩЖ [5]. Метаболизм тиреоидных гормонов в период гестации изменяется в связи с влиянием хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), повышением концентрации белков, связывающих гормоны ЩЖ (особенно тироксина и глобулина, связывающего тироксин),

в ответ на повышение уровня эстрогенов уже на ранних сроках беременности, усилением почечного кровотока и клубочковой фильтрации, которые приводят к увеличению экскреции йода с мочой [5, 6, 7, 8].

Поскольку ТТГ и ХГЧ – гормоны из одной группы гликопротеинов и структуры α-цепей их молекул идентичны, ХГЧ, продуцируемый синцитиотрофобластами, связывается с рецепторами к ТТГ и приобретает собственную тиреотропную активность, которая имеет значение только в случае высокого уровня ХГЧ. Это вызывает гиперстимуляцию и гипертрофию ЩЖ, и, как следствие, повышенный уровень тироксина по механизму отрицательной обратной связи приводит к транзиторному угнетению выделения ТТГ и повышению уровня Т₃ и Т₄ в сыворотке крови в I триместре беременности выше нормальных показателей [6, 7, 9].

Вариабельность функции ЩЖ у беременных женщин является результатом действия двух основных детерминант, каждая из которых составляет примерно половину ее величины. Первая – это генетически детерминированная часть, знания о которой быстро растут, но большую часть еще предстоит открыть. Вторая детерминанта обусловлена сочетанием переменных, из которых наиболее известен аутоиммунитет ЩЖ, а также другими факторами, такими как паритет, курение, возраст и индекс массы тела (ИМТ). Совсем недавно были предложены новые переменные-кандидаты, такие как уровень железа в организме, этническая принадлежность беременных женщин. В дальнейшем диагностика и лечение дисфункции ЩЖ могут быть оптимизированы путем использования заданной точки гипофиза-ЩЖ каждого индивидуума, скорректированной с учетом фактора влияния негенетически детерминированных переменных [10, 11].

По оценкам, более 1,8 миллиарда человек во всем мире не получают достаточного количества йода в своем рационе, что ставит их под угрозу дефицита йода [12]. В настоящее время общепризнанно, что повышение потребности организма в гормонах ЩЖ (стрессы, гестация, интеркурентные заболевания и т.д.) находит выражение в развитии субклинического или

манифестного гипотиреоза. При этом известно, что ухудшение экологической обстановки увеличивает радиационный фон, что приводит к относительной йодной недостаточности. Но не только дефицит йода вызывает развитие тиреоидной недостаточности. В последние годы утвердилось такое понятие, относящееся к скрытому гипотиреозу, как «медикаментозный гипотиреоз». Он наблюдается при лечении пациентов как йодсодержащими препаратами, так и средствами, не имеющими в своем составе йода, вводимыми в организм как перорально, так и на кожно (при обработке кожи, при физиотерапевтическом лечении – йодимпрегнация и т.д.), а также при применении йодконтрастных средств. Кроме дефицита йода, выделяют ряд иных зобогенных факторов окружающей среды, имеющих меньшее значение в сравнении с йодом. В эту группу входят тиоцианиды, флавоиды, серосодержащие тионамиды и другие вещества, являющиеся конкурентными ингибиторами захвата йодофолликулярными клетками ЩЖ. К струмогенам относят также ряд соединений: цинк, марганец, хлор, окись углерода, бензол. В мире увеличивается применение лекарственных веществ, используемых для терапии неэндокринных заболеваний. Известно, что такие препараты, как кордарон (амиодарон), литий, амфетамин, β -блокаторы (пропранолол, анаприлин, обзидан и др.), фуросемид, карбамазепин, сульфаниламидные препараты могут влиять на ряд компонентов, принимающих участие в синтезе, секреции и механизме воздействия тиреоидных гормонов. Кроме того, йодную недостаточность усугубляет дефицит белка в пище. Активное и особенно пассивное курение губительно воздействует на ЩЖ содержащимися в табачном дыме окисью углерода, радиоактивными и другими компонентами, поражая ткань железы. Тиоцианат, являющийся одним из компонентов табачного дыма, вызывает конкурентное ингибирование транспорта йодидов в клетку и препятствует синтезу тиреоидных гормонов. Не так давно стало известно, что недостаток селена усиливает нехватку йода и приводит к селендефицитному гипотиреозу [6, 9].

Обусловленное йододефицитом снижение синтеза гормонов ЩЖ – одно из самых частых эндокринных

нарушений, что подчеркивает важность адекватной компенсации недостатка этого микроэлемента. Во всем мире наиболее распространенной причиной гипотиреоза является дефицит йода, однако в достаточных по йоду странах, таких как США, наиболее распространенной причиной является АИТ или тиреоидит Хашимото [3, 13].

Эта проблема крайне актуальна и для России. Глобальная сеть по борьбе с дефицитом йода (Iodine global network) определила нашу страну как входящую в группу с неблагоприятным статусом потребления данного микроэлемента. Минздрав РФ признал всю территорию страны зоной природного йододефицита, который осложняет течение беременности, отрицательно влияет на ее исходы и здоровье будущего поколения. Важным фактором, который может привести к развитию СГ, следует считать дефицит йода в потребляемой пище и воде [8, 13].

Прекращение в 70-х годах прошлого столетия массовой профилактики дефицита йода, отсутствие целенаправленной последовательной работы по ее восстановлению, а также уменьшение употребления йодсодержащих продуктов привело к росту дисфункций ЩЖ, особенно в группах наиболее высокого риска развития йододефицитных состояний (дети, беременные, кормящие).

Анализ результатов масштабного 8-летнего исследования среднего потребления йода в 26 российских регионах показал, что оно составляет лишь 40–80 мкг в сутки. Это в несколько раз ниже норм ВОЗ для взрослых (150 мкг; 200–250 мкг для беременных и кормящих) [14].

Лучшим методом предупреждения йодной недостаточности является йодирование поваренной соли, предусмотренное программой ВОЗ. В связи с резким повышением потребления йода в ряде стран число людей с СГ из-за йодного дефицита уменьшилось до 13,7%.

В настоящее время в нашей стране завершено публичное обсуждение проекта Федерального закона «О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода». Предлагаемые меры по решению проблемы основаны на успешном зарубежном опыте фортификации: в РФ йодированная по умолчанию соль будет

использоваться для изготовления хлебобулочных изделий и других пищевых продуктов. По утверждениям специалистов, обогащение соли этим микроэлементом позволит компенсировать до 90% его дефицита в рационе россиян.

Следует признать, что сегодня нет единого мнения об уровне референсных значений гормонов ЩЖ во время беременности, позволяющем установить диагноз, и не достигнут консенсус в понимании необходимости скринингового обследования женщин в течение I триместра беременности, результаты которого выявят дисфункцию ЩЖ и позволят определить показания к лечению, уменьшив тем самым неблагоприятные перинатальные воздействия. Таким образом, необходимо выполнить определенные исследования населения, предоставляющие информацию о функции ЩЖ [3].

В последние годы в мире пересматриваются референсные значения тиреоидных гормонов в гестационном периоде в целом и в отдельных триместрах беременности. И, как следствие, изменяются диагностические критерии, в частности, гипотиреоза и его субклинических форм в период гестации.

Согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации (АТА) с 2011 года в нашей стране, как и в большинстве других стран мира, применялись триместр-специфичные нормы ТТГ, которые предлагались только для лабораторий, у которых по каким-либо причинам отсутствовали институциональные (официально установленные для данной популяции) значения. Рекомендованный референсный диапазон для уровня ТТГ в I триместре беременности составлял 0,1–2,5 мЕд/л [15].

В 2017 году обновлены руководящие принципы по лечению дисфункций ЩЖ в период гестации. В рекомендациях АТА по диагностике и лечению заболеваний ЩЖ во время беременности и в послеродовом периоде [16] было вновь отмечено, что диапазоны для ТТГ в гравидарный период предпочтительнее определять на основе собственных специфичных данных, рассчитанных с учетом региональных, этнических и популяционных особенностей. Но если

такие нормы по каким-либо причинам не могут быть определены, то рекомендуется использовать обычно применяемые в данной популяции референсные значения: в частности, для диагностики СГ был предложен верхний референсный уровень ТТГ в размере 4,0 мЕд/л. Но поскольку при использовании общепопуляционных норм ТТГ невозможно вовремя выявить всех беременных с гипотиреозом ЩЖ, было предложено использовать во время беременности в качестве верхней границы референсных значений уровень ТТГ на 0,5 мЕд/л ниже показателя для небеременных (менее 3,5 мЕд/л).

Исключение могли составить только женщины с высоконормальным уровнем ТТГ, у которых присутствовали признаки тиреопатии: зоб и (или) АТ-ТПО в высоких концентрациях [17].

В клинических рекомендациях «Нормальная беременность» (2020) указано, что верхняя граница референсных значений уровня ТТГ у беременной женщины составляет менее 3,0 мЕд/л [18].

Однако фиксированные референсные значения, предложенные эндокринными обществами, могут нести риск гипо- и гипердиагностики СГ у беременных женщин [19, 20].

Поскольку концентрации ТТГ, кроме того, зависят от аналитического метода или лабораторной платформы, используемой для количественной оценки ТТГ, уровень абсолютных предельных значений может представлять угрозу для единообразного принятия клинических решений. Интерпретация параметров ЩЖ не только зависит от вариации референсных интервалов ТТГ/свТ₄, применяемых в отдельных лабораториях, но и существенно зависит от вариации между методами и (или) платформами [21].

Таким образом, в отсутствие в РФ до недавнего времени национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний ЩЖ в прегравидарный (преконцепционный) период, во время беременности и в послеродовой период вынуждало каждого врача на основании материалов из доступных ему информационных ресурсов самостоятельно принимать решение об использовании

в своей работе с указанными группами женщин того или иного показателя верхней границы референсных значений ТТГ.

Универсальный скрининг функции ЩЖ до и во время беременности является ключевой темой обсуждения в тиреологии, акушерстве и педиатрии. Известно, что гормоны ЩЖ важны для поддержания беременности и оптимального развития плода. Тиреоидная дисфункция распространена среди женщин детородного возраста и также приводит к существенным неблагоприятным осложнениям периода гестации как со стороны матери, так и со стороны плода и новорожденного.

Кроме того, дисфункция ЩЖ диагностируется надежными анализами крови и легко корректируется недорогим и доступным лечением. Выявление только пациентов группы риска, вероятно, пропускает большинство случаев, и экономические модели показывают, что, по сравнению с обследованием групп риска по дисфункции ЩЖ, универсальный скрининг экономически эффективен, даже если только явный гипотиреоз, как предполагалось, влечет за собой неблагоприятные акушерские последствия. В результате несколько стран теперь осуществляют универсальный скрининг. Это также подчеркивает растущие доказательства эффективности универсального скрининга ЩЖ и практичность его внедрения [19, 22, 23].

Противники универсального скрининга ЩЖ утверждают, что бессимптомные пограничные нарушения ЩЖ, такие как СГ и изолированная гипотироксинемия, формируют массу случаев тиреоидной дисфункции, выявленных во время беременности. При этом отсутствуют убедительные клинические доказательства их диагностики и терапии.

Однако в нашей стране до недавнего времени отсутствовали скрининговые программы по обследованию функции ЩЖ во время беременности.

В 2019 году в РФ вышли клинические рекомендации «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация», в которых в объем обязательных обследований женщины перед ВРТ входит

преконцепционная оценка ТТГ и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в сыворотке крови [24].

В «Порядке оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“» (приказ Минздрава РФ № 572н от 01.11.2012) [25] регламентировано изучение тиреоидной функции лишь у пациенток с привычным невынашиванием беременности, при многоплодной беременности и др.

В клиническом протоколе Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) «Прегравидарная подготовка. Версия 2.0» (2020) при прегравидарной подготовке условно здоровой пары рекомендовано определить уровень ТТГ в сыворотке крови у женщины [17].

Клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» (2020) рекомендовано направлять беременную пациентку на исследование уровня ТТГ в крови однократно при первом визите с целью раннего выявления гипотиреоза (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2).

Развитие СГ зависит от многих факторов и протекает под масками различных соматических заболеваний, часто сопровождаясь многими неспецифическими клиническими проявлениями, что затрудняет диагностику и своевременное лечение тиреоидной дисфункции, тем самым снижая качество жизни пациента.

Клинический и субклинический гипотиреозы являются наиболее распространенными гормональными дисфункциями во время беременности, которые оказывают негативное влияние на течение гестации и внутриутробное развитие плода, поскольку даже незначительные изменения концентрации тиреоидных гормонов в крови при СГ достоверно ассоциированы с многочисленными неблагоприятными исходами беременности и родов для матери и для плода, а также повышают в дальнейшем риск нейropsychических и когнитивных нарушений у ребенка.

Полученные исследователями результаты свидетельствуют о том, что

во время беременности СГ повышает риск возникновения неразвивающейся беременности и самопроизвольного аборта, железо- и фолиевоедефицитной анемии, нарушения толерантности к глюкозе и гестационного сахарного диабета, гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии, эклампсии, преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов, предлежания плаценты и ее отслойки, кесарева сечения [19, 23, 26, 27, 28]. СГ имеет худшие исходы беременности по сравнению с эутиреоидными беременными женщинами даже при негативности антител [27].

Дефицит материнских тиреоидных гормонов на ранних стадиях беременности может привести к увеличению частоты низкой массы тела при рождении и респираторного дистресс-синдрома, оценку по шкале Апгар менее 7 и более частое поступление в отделение интенсивной терапии новорожденного, нарушениям нейркогнитивного развития, снижению коэффициента интеллектуального развития, задержке речи, моторики и внимания у детей младшего школьного возраста [5, 8, 12, 13, 26, 29].

Всем этим обусловлена актуальность проблемы тиреологического надзора за беременной среди врачей акушеров-гинекологов, педиатров, эндокринологов и необходимость своевременной диагностики дефицита гормонов ЩЖ (перед или в течение первых недель беременности) и его медикаментозной коррекции, что может уменьшить некоторые связанные с СГ неблагоприятные эффекты [3].

В настоящее время окончательно сформированы положения о заместительной терапии гипотиреоза препаратами гормонов ЩЖ, которые подразумевают лечение левотироксином ($L-T_4$) в индивидуальных адекватных дозах. Однако терапия СГ у беременных женщин все еще вызывает споры. Многие отечественные и зарубежные исследователи рекомендуют назначать $L-T_4$ во всех случаях СГ в период гестации, поскольку своевременное лечение дефицита гормонов ЩЖ может значительно уменьшить число некоторых неблагоприятных эффектов, связанных с осложненной беременностью [3, 5, 7, 8]. Терапевтические преимущества назначения беременным

$L-T_4$ наблюдались, когда лечение начиналось в первом триместре у женщин с уровнем ТТГ 2,5–10,0 мЕд/л, в основном – от 4,0 мЕд/л. Прием левотироксина в низкой дозе 25–50 мкг ежедневно может быть полезным, но механистическое внедрение терапии каждой беременной женщине с ТТГ более 2,5 мЕд/л кажется слишком упрощенным [19].

Во время беременности для принятия решения о необходимости назначения $L-T_4$ лучше применять локальные нормы ТТГ. При их отсутствии, либо при уровне ТТГ выше 2,5 мЕд/л у беременных с АТ-ТПО, либо при уровне ТТГ выше 3,5 мЕд/л у пациенток без антител в сыворотке крови проведение заместительной терапии как минимум уменьшает риск самопроизвольного выкидыша, а, возможно, имеет и другие положительные воздействия, особенно если инициируется на ранних сроках гестации [30].

Любая задержка в начале лечения СГ у беременной женщины может привести к когнитивному нарушению у детей [5, 29], а избыточная доза тироксина, назначаемая беременной, менее опасна для формирования головного мозга плода, чем гипотироксинемия [5].

Другие авторы более консервативны и считают, что роль приема $L-T_4$ на беременность и когнитивные функции у детей до конца не ясна [19] и подобная практика может способствовать передозировке $L-T_4$ во время беременности и после родов, а результат терапии левотироксином в предотвращении неблагоприятных результатов остается сомнительным [20, 27, 31, 32]. И в целом, по их мнению, для ответа на вопрос о целесообразности лечения СГ к настоящему времени проведено слишком мало исследований, итоги которых зачастую противоречат друг другу.

Однако, по мнению ряда исследователей, в отсутствие высококачественных доказательств необходимо следовать обоснованию того, что потенциальные выгоды от скрининга или лечения должны перевешивать затраты или риски. Рекомендации АТА (2017) в настоящее время отражают основы повседневной клинической практики, включающие принципы *primum non nocere* и «достигни лучшего, что ты можешь сделать» [33].

В клиническом протоколе МАРС «Прегравидарная подготовка. Версия 2.0» (2020) указано на обязательность компенсации гипотиреоза при планировании беременности [17]. Сама беременность также является на сегодняшний день абсолютным показанием для заместительной терапии при СГ [34].

В современных условиях снижение репродуктивных осложнений за счет влияния на когорту беременных женщин после ВРТ с СГ является приоритетным, так как именно в таких случаях можно говорить о желанной беременности, а, значит, о стремлении пациентки предупредить осложнения периода гестации и рождения здорового ребенка. Широкая распространенность йодной недостаточности в РФ, наличие доказанной связи дисфункции ЩЖ с осложненным характером гестационного процесса обусловили наш интерес к данной проблеме. Мы посвятили исследование оценке тиреоидного статуса женщин на этапе прегравидарной подготовки и беременности ранних сроков в условиях оппортунистического скрининга при их амбулаторно-поликлиническом наблюдении и определению частоты встречаемости гипотиреоза, в том числе его субклинических форм.

В кросс-секционный анализ нами было включено 644 женщины в возрасте 24–53 лет (средний возраст $34,8 \pm 4,5$ года), состоявших с 2014 по 2019 год на учете по беременности в клинике «ВитроКлиник» ООО «Витромед» после успешного лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Анализы выполнены в клинико-диагностической лаборатории «ДиаЛаб» на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе ADVIA Centaur XP® (Siemens Healthcare Diagnostics, Ирландия).

Статистически полученная информация обрабатывалась с использованием программы Statistica 10.0.

При первичном обращении в клинику 4 (0,6% от числа включенных в исследование) пациентки при сборе анамнеза указали на наличие у себя медикаментозно компенсированного препаратами $L-T_4$ гипотиреоза (в том числе одна – на фоне АИТ).

Все пациенткам в рамках подготовки к программам ВРТ проведено обследование согласно приказу Минздрава РФ № 107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [35] и клиническим рекомендациям «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация» (2019) [24]. Дополнительно для оценки функции ЩЖ данному контингенту женщин проведено скрининговое исследование уровня ТТГ и АТ-ТПО. У здоровых небеременных женщин уровень ТТГ составляет 0,4–4,0 мЕд/л. По результатам обследования у 21 (3,3 %) пациентки с содержанием тиреотропина в сыворотке крови выше 4,0 мЕд/л диагностирована гипопункция ЩЖ, а у семи из них выявлены АТ-ТПО, что позволило врачу-эндокринологу выставить этим женщинам диагноз «АИТ». Всем пациенткам была назначена заместительная гормональная терапия для достижения целевого уровня ТТГ, соответствующего менее 2,5 мЕд/л. Достижение этих показателей на этапе прекоцепционной подготовки позволяет избежать значительного увеличения дозы препарата при наступлении беременности и ассоциировано с такой же частотой живорождения при применении ВРТ, как и у женщин без заболеваний ЩЖ. Также все женщины, получающие L-T₄, были информированы, что, независимо от причин гипотиреоза, при наступлении в результате ВРТ даже биохимической беременности (положительный мочевой тест на β-ХГЧ или рост уровня ХГЧ в сыворотке крови при пока неподтвержденной с помощью УЗИ беременности), ей необходимо увеличить исходную дозу принимаемого L-T₄ на 30 % (что практически составляет две дополнительные дозы в неделю) и обратиться на прием к врачу-эндокринологу для коррекции заместительной терапии.

Обследование беременных женщин проводилось согласно приказу Минздрава РФ № 572н от 01.11.12 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных

технологий)“» [25], который не подразумевает скрининговую оценку ТТГ у всех беременных.

Как упоминалось выше, на момент первичного обращения по поводу беременности 25 (3,9 %) пациенток уже находились на диспансерном учете у врача-эндокринолога и принимали препараты левотироксина, назначенные в прегравидарном периоде для лечения гипотиреоза. Эта группа пациенток была повторно обследована в ранние сроки гестации (до 8 недель): нормальное содержание ТТГ в крови у них сохранялось при дозе заместительной терапии, назначенной до беременности, и не превышало 2,5 мЕд/л.

Скрининговая программа проводилась в объеме определения уровня ТТГ при постановке беременной женщины на учет. Принимая во внимание отсутствие четких единых лабораторных критериев постановки диагноза, мы провели расчеты в соответствии с диапазонами сроков гестации (I триместр: 0,1–2,5; II триместр: 0,2–3,0; III триместр: 0,3–3,0 мЕд/л), используя показатель верхней границы нормы для уровня ТТГ I триместра, равный 2,5 мЕд/л. Превышение триместр-специфических референсных диапазонов ТТГ в сыворотке крови у 20 беременных с эутиреозом на этапе прегравидарной подготовки (3,1 % от числа обследованных женщин) служило основанием для дополнительного определения содержания свТ₄. У 4 (0,6 %) пациенток был выявлен сниженный его уровень, что позволило выставить данной группе беременных женщин диагноз «гипотироксинемия». При применении критерия «уровень ТТГ более 2,5 мЕд/л» и нормальном уровне свТ₄ 16 (2,5 %) пациенткам установлен диагноз «субклинический (латентный) гипотиреоз».

Таким образом, в соответствии с вышеуказанными лабораторными критериями было выявлено 20 женщин с гипотиреозом, впервые диагностированным во время беременности, что составило 3,1 % в исследуемой когорте. Их средний возраст составил 33,6 ± 6,9 года.

При анализе данных о наличии перенесенных заболеваний отмечено, что практически все пациентки (617 женщин, 95,8 %) имели различные

соматические заболевания и среднее число заболеваний на одну пациентку составило 2,40 ± 0,19.

Средний уровень ТТГ при впервые выявленном во время беременности СГ составил 4,00 ± 1,03 мЕд/л. При этом, несмотря на гипотироксинемию, какие-либо выраженные клинические проявления СГ отсутствовали, а в случае предъявления жалоб большей частью пациенток в выборке (75,0 %), они имели неспецифический характер (слабость, сонливость, заторможенность, сердцебиение, лабильность настроения) и могли быть расценены как проявления обычно протекающей гестации.

Чаще всего скрининг проводился в сроке 6–7 недель беременности. Начало гормональной терапии L-T₄ приходилось в среднем на 7-ю неделю гестации (диапазон от 5 до 12 недель). В дальнейшем контрольное исследование концентрации ТТГ проводили каждые 4 недели до середины беременности и далее минимум однократно в 30-ю неделю беременности для корректировки дозы принимаемых тиреоидных гормонов в зависимости от результатов анализов.

Для определения дальнейшей лечебной тактики пациентки направлялись на консультацию врача-эндокринолога. При наличии данных за СГ назначалась терапия левотироксином натрия в индивидуальной дозе (но не менее 50 мкг в сутки). Подбор дозы проводился постепенно, начиная с минимальной, а ее увеличение следовало не ранее, чем через 4–6 недель. Лечение проводилось с высоким уровнем комплаентности: лишь две пациентки по собственным убеждениям отказались принимать рекомендованную заместительную гормональную терапию.

С учетом вышедших в 2020 году клинических рекомендаций «Нормальная беременность» [18] с более высокой верхней референсной границей ТТГ (менее 3,0 против 2,5 мЕд/л) мы провели повторный анализ уровня гипотиреоза у обследованных беременных, и он составил 2,5 %.

В нашем исследовании профилактическая доза йода, которая была с учетом противопоказаний рекомендована для приема внутрь всем пациенткам клиники, в том числе и с СГ, в период прегравидарной подготовки составляла 150 мкг, а в период

гестации – 250 мкг йодида калия в сутки (снижение рекомендуемой дозы или отказ от приема препаратов йода пациентки принимали самостоятельно, по собственным убеждениям).

В клинических рекомендациях «Нормальная беременность» (2020) [18] указана несколько меньшая доза йодида калия – 200 мкг в сутки внутрь на протяжении всей беременности, при этом разработчики документа признают эти рекомендации слабыми из-за отсутствия доказательств надлежащего качества.

Заключение

Таким образом, по нашим данным, около 7% женщин в период подготовки к беременности и период гестации страдают лабораторно подтвержденным СГ, что демонстрирует необходимость обязательного скринингового определения уровня ТТГ данной группе пациенток с целью своевременной диагностики и терапии этого состояния.

Выводы

1. СГ – это легко поддающееся лечению материнское заболевание, которое снижает связанную с беременностью заболеваемость матери и плода. Обследование только пациентов группы риска, вероятно, пропускает большинство случаев. Следовательно, на уровне Минздрава РФ должны быть установлены единые руководящие принципы для универсального скрининга дисфункции ЩЖ в прегравидарный период и во время беременности.
2. Диапазоны для ТТГ в период гестации предпочтительнее определять на основе собственных специфических данных, рассчитанных с учетом региональных, этнических и популяционных особенностей. Фиксированные референсные значения, предложенные эндокринными обществами, могут нести риск как гипер-, так и гиподиагностики (что более опасно) СГ у беременных женщин. Поэтому trimester-специфичные нормы ТТГ являются оптимальными.

3. Заместительная терапия левотироксином натрия у женщины с СГ в прегравидарном периоде и во время беременности должна начинаться сразу после диагностики указанного состояния и быть адекватной по срокам и дозе.

Список литературы

1. Хабаров С. В. Тиреотропный гормон и гормоны щитовидной железы. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие. С. В. Хабаров, О. В. Денисова. ИП Колмогоров И. А. (Новый формат). 2019. 96 с.
2. Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш., Труфанов Г. Е. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Элби-СПб, 2010. 296 с.: ил.
3. López-Muñoz E., Mateos-Sánchez L., Mejía-Terrazosa G. E., Bedwell-Cordero S. E. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2019; 58 (6): 757–776. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.09.005>
4. Salek T., Dhaifalah I., Langova D., Havalova J. The prevalence of maternal hypothyroidism in first trimester screening from 11 to 14 weeks of gestation. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub. 2019; 163 (3): 265–268. <https://doi.org/10.5507/bp.2018.063>
5. Древалъ А. В. Заболевания щитовидной железы и беременность. А. В. Древалъ, Т. П. Шестакова, О. А. Нечасова. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. 80 с.: ил.
6. Вербовой А. Ф. Гипотиреоз. А. Ф. Вербовой, А. А. Шаронова, Ю. А. Долгих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 80 с.: ил.
7. Хабаров С. В. Беременность и заболевания щитовидной железы: учебное пособие. С. В. Хабаров, В. Г. Волков, К. А. Хадарцева, ИП Колмогоров И. А. (Новый формат), 2019. 102 с.
8. Эндокринные заболевания и беременность в вопросах и ответах. Руководство для врачей, под ред. И. И. Дедова, Ф. Ф. Бурдукулова. М.: Енот, 2015. 272 с.
9. Гончаров Н. П. Гормональный анализ в диагностике болезней эндокринных желез. Н. П. Гончаров, Г. В. Кашия, Г. С. Колесникова, А. Д. Добрачева. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Издательство «Адаманты», 2017. 364 с.
10. Sitaris G., Velti F., Kleynen P., Belhomme J., Rozenberg S., Poppe K. Screening for Thyroid Dysfunction in Pregnancy With Targeted High-Risk Case Finding: Can It Be Improved? J. Clin. Endocrinol. Metab. 2019; 104 (6): 2346–2354. <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-02303>
11. Velti F., Poppe K. Variables Contributing to Thyroid (Dys)Function in Pregnant Women: More than Thyroid Antibodies? Eur. Thyroid. J. 2018; 7 (3): 120–128. <https://doi.org/10.1159/000488279>
12. Harding K. B., Peña-Rosas J. P., Webster A. C., Yap C. M. Y., Payne B. A., Ota E., De-Regil L. M. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period (Review). Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 3: CD011761. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011761.pub2>
13. Lazarus J., Brown R. S., Daumerie Ch., Hubalewska-Dydejczyk A., Negro R., Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. Eur. Thyroid. J. 2014; 3: 76–94. <https://doi.org/10.1159/000362597>
14. Трошина Е. А., Платонова Н. М., Панфилова Е. А., Панфилов К. О. Аналитический обзор по результатам мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. Проблемы эндокринологии. 2018; 64 (1): 21–37. <https://doi.org/10.14341/probl9308>
15. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R., Nixon A., Pearce E. N., Soldin O. P., Sullivan S., Wiersinga W. Guideline of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of Thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011; 21 (10): 1086–1088. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
16. Alexander E. K., Pearce E. N., Brent G. A., Brown R. S., Chen H., Dosiou Ch., Grobman W. A., Laurberg P., Lazarus J. H., Mandel S. J., Peeters R. P., Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for

- the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017; 27 (3): 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
17. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 [Коллектив авторов]. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. 128 с.
18. Нормальная беременность. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. 68 с.
19. Gielka-Czernel M., Gilnicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. Polskie Arch. Med. Wewn. 2020; September 2020. <https://doi.org/10.20452/pamw.15626>
20. Yamamoto J. M., Metcalfe A., Nerenberg K. A., Khurana R., Chin A., Donovan L. E. Thyroid function testing and management during and after pregnancy among women without thyroid disease before pregnancy. CMAJ. 2020; 192 (22): 596–602. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191664>
21. Coene K. L., Demir A., Broeren M., Verschuur P., Lentjes E., Boer A. Subclinical hypothyroidism: a 'laboratory-induced' condition? Eur. J. Endocrinol. 2015; 173 (4): 499–505. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0684>
22. Taylor P. N., Zouras S., Min T., Nagarajah K., Lazarus J. H., Kosieme O. Thyroid Screening in Early Pregnancy: Pros and Cons. Front. Endocrinol. 2018; 9: 626. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00626>
23. Wu Mei-qin, Liu J., Wang Ya-Qian, Yang Y., Yan C., Hua J. The Impact of Subclinical Hypothyroidism on Adverse Perinatal Outcomes and the Role of Thyroid Screening in Pregnancy. Front. Endocrinol. 2019; 10 (522). <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00522>
24. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2019. 68 с.
25. Приказ МЗ РФ от 01.11.2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
26. Çakmak B., Turker Ulku A., Temur M., Ustunurt E. Pregnancy outcomes of antibody negative and untreated subclinical hypothyroidism. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019; 45 (4): 8100816. <https://doi.org/10.1111/jog.13925>
27. Maraka S., Ospina N. M., O'Keeffe D. T., Espinosa De Ycaza A. E., Glonfrido M. R., Erwin P. J., Coddington C. C., Stan M. N., Murad M. H., Montori V. M. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. 2016; 26 (4): 580–590. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>
28. Consortium on Thyroid and Pregnancy – Study Group on Preterm Birth. Korevaar T. I. M., Derakhshan A., et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2019; 322 (7): 632–641. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10931>
29. Batistuzzo A., Ribeiro M. O. Clinical and subclinical maternal hypothyroidism and their effects on neurodevelopment, behavior and cognition. Arch. Endocrinol. Metab. 2020; 64 (1): 89–95. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000201>
30. Шестакова Т. П. Субклинический гипотиреоз и беременность. РМЖ Мать и дитя. 2018; 5 (1): 56–60.
31. Velti F., Belhomme J., Kleynen P., Grabczan L., Rozenberg S., Peetersack T., Poppe K. Maternal thyroid parameters in pregnant women with different ethnic backgrounds: Do ethnicity-specific reference ranges improve the diagnosis of subclinical hypothyroidism? Clin. Endocrinol. (Oxf). 2017; 86 (6): 830–836. <https://doi.org/10.1111/cen.13340>
32. Sun X., Hou N., Wang H., Ma L., Sun J., Liu Y. (2019). A Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes with Levothyroxine Treatment in Euthyroid Women with Thyroid Autoimmunity. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020; 105 (4): dgz217. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz217>
33. Mintziori G., Goulis D. G. (2014). European Thyroid Association guidelines in comparison with the American Thyroid Association and Endocrine Society practice guidelines for the screening and treatment of hypothyroidism during pregnancy. Hormones (Athens, Greece). 2015; 14 (1): 174–175. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1554>
34. В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, О. А. Равская и др. Очерки эндокринной гинекологии. Под ред. В. Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. 576 с.
35. Приказ МЗ РФ от 30.08.2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Для цитирования: Хабаров С. В. Скрининговое определение тиреотропного гормона в диагностике субклинического гипотиреоза у беременных: версии и контрверсии. Медицинский алфавит. 2020; [34]: 59–65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-34-59-65>.

For citation: Khabarov S. V. Screening determination of thyroid stimulating hormone in diagnosis of subclinical hypothyroidism in pregnant women: versions and contraversions. Medical alphabet. 2020; [34]: 59–65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-34-59-65>.