

# Субклинический гипотиреоз и беременность

К.м.н. Т.П. Шестакова

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

## РЕЗЮМЕ

Особый подход к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности диктуется физиологическими особенностями и важностью сохранения эутиреоза, особенно в I триместре беременности. Несмотря на многочисленные исследования, до сегодняшнего дня решены не все вопросы диагностики и лечения субклинического гипотиреоза во время беременности. Использование единых триместрспецифичных норм тиреотропного гормона (ТТГ) не рационально, т. к. приводит к очень высокой распространенности субклинического гипотиреоза в некоторых популяциях. Поэтому в последнее время показано, что предпочтительно использовать локальные нормы ТТГ для диагностики этого заболевания. В обзоре представлены последние данные о влиянии субклинического гипотиреоза на течение беременности и ее исходы. Оно зависит от степени повышения ТТГ, а также от наличия повышенного титра антитиреоидных антител. Уровень ТТГ > 2,5 мЕд/л влияет на вынашивание беременности, поэтому лечение может быть полезным, особенно у женщин с повышенным титром антител. На стадии планирования беременности на данный момент оправданно использование общепопуляционных норм ТТГ. Лечение при уровне ТТГ > 2,5 мЕд/л, особенно при подготовке к использованию методов вспомогательных репродуктивных технологий, не оправданно.

**Ключевые слова:** субклинический гипотиреоз, беременность, течение беременности, исходы беременности, планирование беременности, фертильность, репродуктивные технологии, ТТГ.

**Для цитирования:** Шестакова Т.П. Субклинический гипотиреоз и беременность // РМЖ. 2018. № 5(1). С. 56–60.

## ABSTRACT

Subclinical hypothyreosis and pregnancy  
Shestakova T.P.

Moscow Regional Research and Clinical Institute n. a. M.F. Vladimirovskiy

A special approach to diagnosis and treatment of thyroid diseases during pregnancy is caused by the physiological characteristics and importance of maintaining euthyroidism, especially in the first trimester of pregnancy. Despite numerous studies, not all the issues of diagnosis and treatment of subclinical hypothyroidism during pregnancy have been resolved. The use of trimester-specific reference range of thyrotropic hormone (TTH) is not rational, since it leads to a very high prevalence of subclinical hypothyroidism in some populations. Therefore, recently it has been shown that it is preferable to use local TTH reference ranges to diagnose this disease. The review presents the latest data on the influence of subclinical hypothyroidism on the course of pregnancy and its outcomes. It depends on the degree of increase in TTH, as well as on the presence of increased titre of antithyroid antibodies. TTH > 2.5 mU / L affects pregnancy, therefore treatment can be useful, especially in women with increased titers of antibodies. At the period of pregnancy planning it is justified to use general population reference ranges of TTH. Treatment with TTH > 2.5 mU / l, especially before the use of assisted reproductive technology is not justified.

**Key words:** subclinical hypothyroidism, pregnancy, pregnancy course, pregnancy outcomes, pregnancy planning, fertility, reproductive technologies, TTH.

**For citation:** Shestakova T.P. Subclinical hypothyreosis and pregnancy // RMJ. 2018. № 5(1). P. 56–60.

## ВВЕДЕНИЕ

Особое отношение к субклиническому гипотиреозу объясняется тем, что до настоящего времени не выработана однозначная тактика в отношении этого заболевания, особенно когда оно выявляется во время планирования или после наступления беременности. Многие вопросы или не изучены, или имеют противоречивые данные, так что врач принимает решение, основываясь на своих представлениях об этом заболевании. В последнее время опубликованы данные многочисленных исследований, метаанализов, посвященных этой теме. В связи с этим представляется актуальным рассмотреть некоторые вопросы, связанные с субклиническим гипотиреозом и беременностью, которые интересуют прежде всего практического врача.

Ключевыми вопросами являются, во-первых, критерии диагностики субклинического гипотиреоза во время беременности, которые неразрывно связаны с понятием нормы тиреотропного гормона (ТТГ) для беременных; во-вторых, влияние субклинического гипотиреоза на фертильность женщины, течение и исходы беременности.

## НОРМЫ ТТГ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Прежде всего обсудим понятие нормы ТТГ для беременных женщин. Отличия от общей популяции обусловлены физиологическими изменениями тиреоидной функции во время беременности.

Проникновение тиреоидных гормонов через плаценту к плоду, увеличение концентрации тиреоидсвязывающего

глобулина, сопровождающееся повышенным связыванием гормонов, и их повышенный распад в плаценте под воздействием дейодиназы 3-го типа диктуют увеличение синтеза тиреоидных гормонов в организме женщины. Для усиленного синтеза гормонов необходимо, чтобы щитовидная железа имела достаточно функциональных резервов и отсутствовал дефицит йода. Дополнительным стимулом для повышения функциональной активности щитовидной железы в I триместре беременности является плацентарный гормон — хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), агонист ТТГ, способный взаимодействовать с его рецепторами. Около 8-й недели на пике секреции ХГЧ повышается синтез тиреоидных гормонов, которые по механизму отрицательной обратной связи подавляют выработку ТТГ, так что для I триместра типично снижение ТТГ, иногда ниже нормы. По окончании I триместра по мере снижения ХГЧ происходит восстановление уровня ТТГ до исходных значений [1].

В исследованиях показано, что уровень ТТГ и свободного  $T_4$ , но несвободного  $T_3$ , статистически значимо изменяется в разные сроки беременности, причем минимальный уровень ТТГ наблюдается в начале беременности, а минимальный уровень свободного  $T_4$  — в конце беременности [2].

Нормальный уровень тиреоидных гормонов важен и для беременной женщины, и для плода, особенно в I триместре, когда собственная щитовидная железа плода еще не функционирует. Принимая во внимание физиологические изменения функции щитовидной железы во время беременности и важность сохранения нормального уровня тиреоидных гормонов для правильного формирования и роста плода, необходимо четко определить понятие нормы для беременной женщины, и эту норму сохранять на протяжении всей беременности. Кроме того, необходимо оценить оправданность медицинских вмешательств во время беременности, принимая во внимание не только здоровье женщины, но и здоровье ее будущего ребенка.

С 2011 г. в нашей стране, как и во многих других странах, использовались триместрспецифические нормы ТТГ, рекомендуемые Американской тиреологической ассоциацией (АТА): для I триместра 0,1–2,5 мЕд/л, для II триместра — 0,2–3,0 мЕд/л и для III триместра — 0,3–3,0 мЕд/л. Необходимо заметить, что в рекомендациях АТА данные нормы предлагались только для лабораторий, которые по каким-либо причинам не имеют собственных установленных норм. Рекомендуемые референсные интервалы ТТГ основывались на результатах шести когортных исследований, проведенных в США и некоторых странах Европы, в которых было показано, что в I триместре уровень ТТГ у беременных значительно ниже, чем во II и III триместрах [3].

Однако использование такой нормы приводило во многих странах к очень высокой распространенности субклинического гипотиреоза. Так, при использовании в качестве верхней границы нормы ТТГ для I триместра 2,5 мЕд/л в одном исследовании, проведенном в Китае, субклинический гипотиреоз выявлялся у 27,8% беременных, в некоторых районах Испании у 37%, а в Чехии у 21% [4–6].

В связи с этим во многих странах Азии и Европы были проведены исследования по определению собственных норм ТТГ. При суммировании данных этих исследований было показано, что уровень ТТГ у беременных без патологии щитовидной железы, проживающих в различных реги-

онах, значительно отличается. В I триместре верхняя граница нормальных показателей ТТГ находится в интервале от 2,15 до 4,68 мЕд/л. При использовании региональных норм ТТГ частота гипотиреоза значительно снижалась и составила в среднем около 4% [7, 8].

Надо заметить, что более высокая, чем 2,5–3,0 мЕд/л, верхняя граница нормы ТТГ была выявлена не только в странах Азии, таких как Индия, Южная Корея, Китай [4, 9], но и в некоторых странах Европы, например Нидерландах, Чехии, Испании [10–12]. Эти отличия могут объясняться этническими особенностями, а также обеспеченностью йодом региона, в котором проводится исследование, и распространенностью носительства антитиреоидных антител [13].

Учитывая накопленные данные, рекомендации АТА вышли в 2017 г. с некоторыми изменениями. По-прежнему предпочтительным является использование нормы ТТГ для беременных, определенной в данной популяции с учетом места проживания. Но если такие нормы не могут быть определены по каким-либо причинам, то рекомендуется использовать обычно применяемые в данной популяции референсные значения [14]. Однако в этом случае не учитываются физиологические изменения ТТГ, особенно в I триместре беременности. В исследовании, проведенном в Нидерландах, показано, что при использовании общепопуляционных норм ТТГ невозможно выявить вовремя всех беременных со сниженной функцией щитовидной железы, что сказывается на исходах беременности [15]. В связи с этим целесообразно снизить обычно используемую верхнюю границу нормы ТТГ на 0,5 мЕд/л, что также учтено в последних рекомендациях АТА [14].

Таким образом, учитывая накопленные данные и последние рекомендации АТА, в настоящее время рекомендуется использовать либо нормы для беременных, определенные в данной этнической группе с учетом региона проживания, либо обычно используемые популяционные нормы со сниженной верхней границей на 0,5 мЕд/л.

К сожалению, в России в настоящее время нет национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности. В такой ситуации каждый врач основывается на доступных ему информационных ресурсах. На известном в России и пользующемся большой популярностью у врачей интернет-ресурсе «Тиронет.ру» в клинических рекомендациях, основанных на предыдущей версии рекомендаций АТА, уровень ТТГ < 2,5 мЕд/л рекомендуется в качестве цели лечения манифестного гипотиреоза, выявленного до наступления беременности или во время нее. Но в таблице «Заболевания щитовидной железы во время беременности» уровень ТТГ 2–4 мЕд/л в сочетании с повышенным титром антитиреоидных антител рассматривается уже как диагностический критерий субклинического гипотиреоза и показание для назначения заместительной терапии [16]. Учитывая накопленные к сегодняшнему дню данные о влиянии на ТТГ этнической принадлежности, обеспеченности региона проживания йодом, можно предположить, что нормальный уровень ТТГ во время беременности будет различаться в разных частях нашей страны. Следовательно, необходимо определение нормальных показателей ТТГ у беременных в разных регионах и разных этнических группах. Но до настоящего времени такие исследования не проведены в России, и врач принимает решение самостоятельно.

## Влияние субклинического гипотиреоза на фертильность, течение и исходы беременности

Чтобы определить показания для лечения субклинического гипотиреоза, необходимо учитывать влияние различного уровня ТТГ на течение беременности и ее исходы. К сожалению, не во всех исследованиях выделяют группы беременных с разной степенью повышения ТТГ и учитывают титр антитиреоидных антител, которые также влияют на течение беременности. В исследовании N. Benhadi [17] выявлена положительная корреляция между уровнем ТТГ, начиная с нормальных показателей, и самопроизвольным прерыванием беременности: при каждом удвоении ТТГ вероятность выкидыша увеличивалась на 80%. Повышение ТТГ в интервале 2,5–5,0 мЕд/л у женщин без антитиреоидных антител сопровождается повышением риска выкидыша примерно в 2 раза, причем как на ранних, так и на поздних сроках беременности [18, 19].

Надо заметить, что влияние субклинического гипотиреоза на вынашивание беременности возрастает при использовании локальных норм ТТГ. Исследование, проведенное в Австралии, показало, что риск выкидыша увеличивается в 3,66 раза при ТТГ > 95 перцентиле на ранних сроках беременности, хотя ТТГ > 95 перцентиле объединяет субклинический и манифестный гипотиреоз, что может сказываться на результатах исследования [20].

Риски самопроизвольного прерывания беременности увеличиваются при сочетании повышенного ТТГ и высокого титра антител к тиреопероксидазе (ТПО). В исследовании C. Lopez-Tinoco et al. [21] было продемонстрировано, что наличие антител к ТПО у беременных с субклиническим гипотиреозом повышает риск прерывания беременности более чем в 10 раз. Похожие данные получили исследователи из Китая. Наибольший риск выкидыша был выявлен в группе беременных с субклиническим гипотиреозом (ТТГ 5–10 мЕд/л) и повышенным титром антител к ТПО (отношение шансов (ОШ) 9,56;  $p < 0,001$ ). В исследовании Y. Zhang [19] риск выкидыша на сроке менее 20 нед. беременности увеличивался в 2,47 раза при повышенном ТТГ > 2,5 мЕд/л и высоком титре антитиреоидных антител.

Однако не во всех исследованиях подтверждено негативное влияние ТТГ > 2,5 мЕд/л на течение беременности. Так, в исследовании H. Liu [22] статистически значимых различий в частоте прерывания беременности в группах беременных с ТТГ < 2,5 мЕд/л и ТТГ в интервале 2,5–5,22 мЕд/л не выявлено, хотя тенденция к повышению отмечалась в группе с повышенным ТТГ (3,3% по сравнению с 2,2%,  $p = 0,083$ ).

В Кокрановском обзоре проведено сравнение исходов беременности при тотальном скрининге на тиреоидную дисфункцию и скрининге на основании факторов риска. При ТТГ > 2,5 мЕд/л беременным проводилась заместительная терапия левотироксином. В группе универсального скрининга гораздо чаще выявлялся гипотиреоз (ОШ 3,15) и чаще назначалась фармакотерапия, но, несмотря на лучшее выявление гипотиреоза в группе тотального скрининга, различий по осложнениям беременности и ее исходам не выявлено. Авторы сделали вывод, что тотальный скрининг не улучшает исходов беременности [23]. Однако нельзя исключить в данном исследовании влияния массы, т. к. здоровые беременные значительно превосходили числом больных гипотиреозом в обеих группах.

Противоречивые данные получены при исследовании ассоциации субклинического гипотиреоза и преждевременных родов. В исследовании Casey et al. [24] выявлена связь субклинического гипотиреоза и родов ранее 34 нед. гестации, но при этом такой связи не обнаружено для сроков менее 32 или менее 36 нед. В дальнейшем в подобных исследованиях получены противоречивые данные, обусловленные отчасти объединением в одну группу беременных с субклиническим и манифестным гипотиреозом, а также включением в исследование беременных с антитиреоидными антителами.

Как было показано T. Korevaar et al. [25], осложненное течение беременности зависит от степени повышения ТТГ. Беременные были разделены на группы в зависимости от уровня ТТГ: 2,5–4,0 мЕд/л или более 4,0 мЕд/л. При ТТГ ниже 4,0 мЕд/л не выявлено повышения частоты преждевременных родов, тогда как при ТТГ > 4,0 мЕд/л риск родов ранее 37 нед. повышался в 1,9 раза, а ранее 34 нед. — в 2,5 раза. Но первичный анализ проводился без учета титра антител к ТПО. При исключении из анализа беременных с повышенными антителами к ТПО разница между группами исчезла, и даже изолированное повышение ТТГ > 4 мЕд/л не влияло на частоту преждевременных родов. Данное исследование еще раз продемонстрировало важность разграничения беременных с нормальным и повышенным титром антител к ТПО, т. к. они являются самостоятельным фактором риска осложненного течения беременности.

Влияние субклинического гипотиреоза на развитие ассоциированной с беременностью гипертензии и преэклампсии представляется на данный момент сомнительным. Ранее в когортных исследованиях выявлялась ассоциация субклинического гипотиреоза и преэклампсии, но только если скрининг на гипотиреоз проводился на поздних сроках беременности. Если же функция щитовидной железы исследовалась до 20 нед. беременности, то никакой зависимости не выявлялось [26, 27]. Предполагается, что на начальных стадиях развития преэклампсии плацентой могут вырабатываться факторы, влияющие на функцию щитовидной железы [28]. При повышенном ТТГ (> 2,15 мЕд/л) в I триместре беременности не выявлено увеличения частоты осложнений беременности, в т. ч. преэклампсии, развивающихся после 20 нед. [29].

При изучении умеренно повышенного ТТГ, от 2,5 мЕд/л до 97,5 перцентиле, и популяционной нормы было выявлено повышение частоты преэклампсии только у беременных с высоконормальным свободным  $T_4$ , у остальных высоконормальный уровень ТТГ не влиял на частоту преэклампсии [11]. Однако в некоторых исследованиях все же выявлялась ассоциация между повышенным ТТГ и повышенным артериальным давлением во время беременности. Так, например, в исследовании L. M. Chen [30] выявлены повышенный риск гестационной гипертензии, а также маленькая масса тела плода у беременных с субклиническим гипотиреозом. То есть на первый взгляд были получены диаметрально противоположные результаты. Но в данном исследовании субклинический гипотиреоз диагностировался при ТТГ > 3,47 мЕд/л, который был определен как верхняя граница нормы в данной лаборатории, что значительно выше, чем 2,5 мЕд/л. Вероятно, именно применяемый для диагностики субклинического гипотиреоза уровень ТТГ сказывается на результатах исследования его влияния на течение беременности.

Обычно при противоречивых данных применяется метод метаанализа для выявления истины. Недавно проведенный метаанализ 18 когортных исследований показал, что субклинический гипотиреоз ассоциируется с несколькими неблагоприятными исходами беременности, такими как выкидыш (ОШ 2,01; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–2,44), плацентарная недостаточность (ОШ 2,14; 95% ДИ 1,23–3,7) и повышенная неонатальная смертность (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,41–4,73). Ассоциации с другими неблагоприятными исходами, как, например, преэклампсия, не выявлено [31]. Надо заметить, что исследования, включенные в метаанализ, применяли различные пороговые значения ТТГ для диагностики субклинического гипотиреоза. Только в 6 из 18 исследований пороговым значением ТТГ являлся уровень 2,15–2,5 мЕд/л. Причем в три исследования включались беременные с  $\text{ТТГ} \geq 2,5$  мЕд/л и нормальным уровнем свободного  $T_4$ . То есть степень повышения ТТГ могла быть различной, от 2,5 до 10 мЕд/л. А как мы видим по другим исследованиям, различная степень повышения ТТГ оказывает неодинаковое влияние на исходы беременности. В большинстве исследований метаанализа субклинический гипотиреоз диагностировался при  $\text{ТТГ} > 3,5$  мЕд/л. А это как раз рекомендуемая сегодня верхняя граница нормы ТТГ для беременных, если использовать модифицированные общепопуляционные нормы.

Влияния ТТГ от 2,5 до 4 мЕд/л на психоневрологическое развитие плода и другие показатели здоровья плода не выявлено [31, 32].

Учитывая полученные в настоящее время данные, можно считать, что  $\text{ТТГ} > 2,5$  мЕд/л ассоциирован с самопроизвольным прерыванием беременности. Другие неблагоприятные исходы беременности связаны с более высоким пороговым значением ТТГ. Особого внимания заслуживают беременные с повышенным ТТГ и антитиреоидными антителами. В этом случае неблагоприятное влияние на течение беременности увеличивается.

Но необходимо понимать, изменится ли ситуация к лучшему, если компенсировать функцию щитовидной железы при субклиническом гипотиреозе у беременных. Многие исследователи поддерживают идею лечения, т. к. оно довольно безопасно и может оказать положительное воздействие на вынашивание беременности [32]. Исходы беременности у женщин, принимавших левотироксин натрия по поводу манифестного или субклинического ( $\text{ТТГ} > 2,5$  мЕд/л) гипотиреоза, и эутиреоидных женщин не различались. А это свидетельствует о безопасности лечения левотироксином натрия, во всяком случае относительно беременности [33].

Назначение левотироксина натрия беременным с ТТГ выше нормы, определенной в локальной лаборатории, приводил к суммарному снижению осложнений беременности. Причем эффект зависел от сроков начала лечения и времени, затраченного на достижение целевого уровня ТТГ. Частота осложнений уменьшалась, если лечение началось до 12 нед. беременности и цель лечения достигалась менее чем за 4 нед. [34].

В исследовании S. Maraka et al. [35] показано, что назначение заместительной терапии при  $\text{ТТГ} 2,5$ – $5$  мЕд/л снижает риск внутриутробной задержки развития плода и низкой балльной оценки состояния плода при рождении по шкале Апгар. По другим исходам беременности, в т. ч. самопроизвольному прерыванию беременности, отличий не выявлено.

В других исследованиях положительный эффект от лечения левотироксином выявлялся только в группах беременных с  $\text{ТТГ} > 4,0$ – $5,0$  мЕд/л. При этом в одном исследовании показано значительное снижение частоты преждевременных родов (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,15–0,98). У беременных с  $\text{ТТГ} 2,5$ – $4,0$  мЕд/л назначение заместительной терапии не улучшало исходов беременности [36–38].

Таким образом, в настоящее время положительное влияние заместительной терапии левотироксином натрия при уровне ТТГ 2,5–4,0 мЕд/л, особенно при нормальном уровне антитиреоидных антител, не доказано. Вместе с тем при более выраженном повышении ТТГ положительное влияние лечения не вызывает сомнения. Возможно, положительное влияние проявляется только при использовании локальных норм ТТГ, что увеличивает важность их определения.

Основываясь на последних данных, можно сделать вывод, что во время беременности для принятия решения о назначении лечения левотироксином натрия лучше использовать локальные нормы ТТГ. При отсутствии локальных норм, либо при  $\text{ТТГ} > 2,5$  мЕд/л у беременных с антитиреоидными антителами, либо  $\text{ТТГ} > 3,5$  мЕд/л у женщин без антител назначение заместительной терапии как минимум снижает вероятность самопроизвольного прерывания беременности, а возможно, имеет и другие положительные влияния, особенно если инициируется на ранних сроках беременности.

#### СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Важный вопрос — каково влияние субклинического гипотиреоза на фертильность женщины. И этот вопрос порождает еще два: 1) при каком уровне ТТГ необходимо начинать лечение при планировании беременности и 2) каков целевой уровень ТТГ на стадии планирования беременности.

При выявлении у женщины на стадии планирования беременности ТТГ более общепопуляционной нормы назначение лечения не вызывает сомнения. Сложнее решить вопрос о необходимости лечения при нормальновысоком уровне ТТГ. В последнее время появляется все больше данных о влиянии умеренно повышенного ТТГ на фертильность. Действительно, было установлено, что при бесплодии у женщины уровень ТТГ выше, чем в группе контроля, особенно если причиной бесплодия являлась дисфункция яичников либо причина была неизвестна. [39]. В одном из исследований назначение левотироксина натрия бесплодным женщинам с  $\text{ТТГ} > 3$  мЕд/л у 84,1% женщин сопровождалось наступлением беременности, причем у части женщин — самопроизвольной [40]. Но в более ранних исследованиях не выявлено ассоциации повышенного ТТГ и сниженной фертильности у женщин [41]. Выявленный однократно повышенный уровень  $\text{ТТГ} > 2,5$  мЕд/л на стадии планирования беременности может самостоятельно снизиться после наступления беременности. В одном малочисленном исследовании показано, что у 50% беременных с  $\text{ТТГ} > 3$  мЕд/л на стадии планирования после наступления беременности уровень ТТГ самостоятельно нормализовался и стал менее 2,5 мЕд/л. К сожалению, в данном исследовании не изучались различия между группами с повышенным и нормальным после наступления беременности уровнем ТТГ [42].

В более крупном исследовании с участием 482 женщин, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), оценивалась вероятность наступления

и сохранения беременности в зависимости от исходного ТТГ. У 55% беременных после наступления беременности ТТГ снизился с исходного уровня 2,5–4,0 мЕд/л до 2,5 мЕд/л. Наступление беременности не зависело от исходного уровня ТТГ. Авторы сделали вывод, что лечение при повышении ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л может быть отложено до наступления беременности, когда данный уровень будет подтвержден [43].

С другой стороны, в популяционном исследовании, проведенном в Китае, выявлена зависимость исходов самопроизвольно наступившей беременности от уровня ТТГ, определенного в пределах 6 мес. до наступления беременности. У женщин с ТТГ 2,5–4,28 мЕд/л при сравнении с женщинами с ТТГ ниже 2,5 мЕд/л (0,48–2,49 мЕд/л) выявлено незначительное, но все же статистически значимое повышение частоты самопроизвольных выкидышей (ОШ 1,1) и преждевременных родов (ОШ 1,09). Более тяжелые осложнения беременности, такие как перинатальная смертность, внутриутробная гибель плода, кесарево сечение, наблюдались лишь при уровне ТТГ > 4,0 мЕд/л [44].

Во многих исследованиях оценивается влияние субклинического гипотиреоза и его лечения на результативность различных вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Особое внимание к данной группе женщин объясняется использованием в процессе стимуляции высоких доз эстрогенов, которые могут проявить компенсированную тиреоидную недостаточность. Не выявлено негативного влияния уровня ТТГ от 2,5 до 4,9 мЕд/л на результаты инсеминации. В одном исследовании у эутиреоидных женщин выявлена обратная ассоциация между уровнем ТТГ на момент наступления беременности и частотой самопроизвольных выкидышей [45]. В другом подобном исследовании не обнаружено связи повышенного уровня антитиреоидных антител и/или ТТГ > 2,5 мЕд/л на частоту родов у женщин после инсеминации [46], хотя в ретроспективном исследовании результативность инсеминации повышалась при назначении заместительной терапии женщинам с уровнем ТТГ > 2,5 мЕд/л [47]. Результативность ЭКО при уровне ТТГ < 2,5 мЕд/л была даже выше и качество эмбрионов было выше, чем у женщин с более высоким ТТГ [48–50].

Но не во всех исследованиях получены одинаковые данные. Так, M. Aghahosseini et al. [51] не выявили статистически значимых различий в частоте наступления беременности в результате ВРТ в зависимости от уровня ТТГ. В проспективном исследовании показано, что назначение заместительной терапии женщинам с субклиническим гипотиреозом (ТТГ 4,2–20,0 мЕд/л и свободный  $T_4$  в норме) перед проведением ЭКО улучшает его исходы и они сопоставимы с эутиреоидными женщинами. Но речь в данном исследовании идет об уровне ТТГ выше популяционной нормы, но не о высококонормальном ТТГ. После назначения заместительной терапии различий по исходам беременности в зависимости от целевого уровня ТТГ (0,5–2,5 или 2,5–4,0 мЕд/л) не получено, достаточно только его нормализации [52].

Таким образом, назначение заместительной терапии на стадии планирования беременности, в т. ч. женщинам, планирующим проведение ВРТ, показано только при повышении уровня ТТГ выше общепопуляционной нормы. Использование на этом этапе нормативов для беременных не оправданно.

Интересен также вопрос об отдаленных рисках женщин с субклиническим гипотиреозом, выявленным во время беременности. В исследовании, проведенном в Индии, показано, что через 2 года после беременности у 17,8% женщин развился гипотиреоз субклинический или манифестный. Факторами риска заболевания был возраст (23,6–25,5 года), зоб, степень повышения ТТГ во время беременности (7,9–5,1 мЕд/л), повышенный титр антител к ТПО [53]. Такими образом, при наличии таких факторов риска следует проводить периодическое обследование на гипотиреоз, частота обследований, однако, не определена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные на сегодняшний день данные подтверждают необходимость определения локальной нормы ТТГ для беременных. При решении вопроса о назначении лечения во время беременности необходимо учитывать не только повышенный уровень ТТГ, но и уровень антител к ТПО, т. к. именно у этой группы беременных имеется наибольший риск осложненного течения беременности. На стадии планирования беременности лечение при превышении ТТГ общепопуляционных референсных значений обязательно. Но не доказано преимущество заместительной терапии у женщин, планирующих беременность, в т. ч. с помощью репродуктивных технологий, с высококонормальным уровнем ТТГ.

## Литература

1. Древал А.В., Шестакова Т.П., Нечаева О.А. Заболевания щитовидной железы и беременность. М.: Медицина. 2007. 80 с. [Dreval A.V., Shestakova T.P., Nechaeva O.A. Zabolevaniya shhitovidnoj zhelezy i beremennost'. V.: Medicina. 2007. 80 s. (in Russian)].
2. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women // BMC Res Notes. 2009. Vol. 26 (2). P.237.
3. Stagrano-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. Guideline of of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of Thyroid disease during pregnancy and postpartum // Thyroid. 2011. Vol. 21 (10). P.1086-1088.
4. Li C., Shan Z., Mao J. et al. Assessment of thyroid function during first trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 99. P.73.
5. Castillo Lara M., Vilar Sánchez Á., Cañavate Solano C. et al. Hypothyroidism screening during first trimester of pregnancy // BMC Pregnancy Childbirth. 2017. Vol. 17 (1). P.438.
6. Skřivánek A., Lubišský M., Studničková M. et al. Epidemiology and management of thyroid disorders in pregnancy // Ceska Gynekol. 2013. Vol. 78 (1). P.62-67
7. Шестакова Т.П. Особенности обследования и лечения заболеваний щитовидной железы во время беременности. Современное состояние проблемы // PMJ. 2017. № 1. С.37-40 [Shestakova T.P. Osobennosti obsledovaniya i lecheniya zabolevanij shhitovidnoj zhelezy vo vremja beremennosti. Sovremennoe sostojanie problem. // RMZh. 2017. № 1. S.37-40 (in Russian)].
8. Medici M., Korevaar T., Visser W. et al. Thyroid normal in pregnancy: what is normal // Clinical Chemistri. 2015. Vol. 61 (5). P.704-7013.
9. Moon H.W., Chung H.J., Park C.M. et al. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women // Ann Lab Med. 2015. Vol. 35 (2). P.198-204.
10. Medici M., Korevaar T.I., Visser W.E. et al. Thyroid function in pregnancy: what is normal? // Clin Chem. 2015. Vol. 61 (5). P.704-713.
11. Medici M., de Rijke Y.B., Peeters R.P. et al. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation R study // J Clin Endocrinol Metab. 2011. Vol. 97. P.646-652.
12. Ortega Carpio A., Vázquez Rico I. et al. Thyrotropin reference ranges during pregnancy in the province of Huelva, Spain // Semergen. 2017. doi: 10.1016/j
13. La'ulu S.L., Roberts W.L. Ethnic differences in first trimester thyroid reference intervals // Clin Chem. 2011. Vol. 57. P.913-915.
14. Alexander E., Pearce E., Brent G. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum // Thyroid. 2016. doi: 10.1089/thy.2016.0457
15. Joosena A., van der Linden I., De Jong-Aarts N. et al TSH and fT4 during pregnancy: an observational study and a review of the literature // Clin Chem Lab Med. 2016. Vol. 54 (7). P.1239-1246.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>