

Тактика ведения гипотиреоза во время беременности

Белорусский государственный медицинский университет¹, УЗ «32-я городская поликлиника г. Минска»²

В последнее десятилетие активно изучаются особенности тиреоидного статуса при физиологически протекающей беременности, влияние дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) на формирование и развитие плода, а также на организм матери. Известно, что беременность – это состояние, требующее повышенного функционирования всех органов и систем, и при определенных условиях может приобретать патологическое значение. Наличие дефицита йода на территории Республики Беларусь является одним из ведущих факторов, обуславливающих повышенную нагрузку на функционирование ЩЖ во время беременности. Снижение функции ЩЖ требует особенно тщательного контроля уровней тиреоидных гормонов, как в период планирования беременности, так и в течение всего срока гестации с целью нормального формирования и развития плода. Представленные данные диктуют необходимость дальнейшего изучения особенностей функционирования ЩЖ в современных условиях с целью оптимизации лечебно-диагностических подходов.

Регуляция функции ЩЖ и обмен тиреоидных гормонов во время беременности. При физиологически протекающей беременности в связи с изменением гормонального статуса имеются предпосылки для повышенной нагрузки на функциональную активность ЩЖ. Одним из ведущих факторов, приводящих к значительной транзиторной стимуляции ЩЖ, является выработка человеческого хорионического гонадотропина (чХГ). В своей структуре он имеет сходные с тиреотропным гормоном (ТТГ) компоненты (одинаковая а – субъединица, специфичная b – субъединицы), что обуславливает стимуляцию функции ЩЖ, соответственно увеличение уровня свободного тироксина (св.Т₄) и подавление тиреотропной активности гипофиза [1-5].

Увеличение уровня эстрогенов особенно к III триместру беременности оказывает стимулирующее действие на синтез тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в печени, который в свою очередь обуславливает повышение уровня общего Т₄ и снижение биологически активного св.Т₄. Развивающаяся относительная гипотироксинемия приводит к увеличению уровня ТТГ и дополнительной стимуляции щитовидной железы [1-5].

Не менее важными факторами, оказывающими стимулирующее влияние на ЩЖ, являются увеличение почечного кровотока и гломерулярной фильтрации с последующим повышением почечного клиренса йода и функционирование плацентарных дейодиназ во II и III триместрах беременности, осуществляющих дейодирование тиреоидных гормонов матери с целью обеспечения плода дополнительным количеством йода. В условиях дефицита йода активность данных ферментов возрастает, что также обуславливает дополнительную стимуляцию ЩЖ [2-4].

Перечисленные механизмы носят физиологический характер, обеспечивая адаптацию эндокринной системы женщины к беременности. При отсутствии заболеваний ЩЖ у беременной и/или при наличии достаточных количеств основного

субстрата синтеза тиреоидных гормонов – йода, вышеперечисленные изменения не приводят к каким-либо неблагоприятным последствиям. Однако если ЩЖ адекватно не отвечает на данный «стимул» по разным причинам (состояние после оперативного лечения и/или радиойодтерапии, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, недостаточное содержание и/или поступление йода в организм), за счет снижения адаптационных возможностей может развиваться гипотиреоз [2-4].

Для адекватной оценки функции ЩЖ во время беременности необходимо обращать внимание на ряд особенностей метаболизма тиреоидных гормонов:

- снижение уровня ТТГ в I триместре гестации, с дальнейшим прогрессивным увеличением к концу III триместра беременности (в среднем удваивается по сравнению с первоначальным уровнем). Увеличение уровня ТТГ происходит обычно в рамках нормативных значений (менее 4,0 м ЕД/л). Подобная динамика наблюдается более чем у 80% беременных [5];

- повышение уровня св.Т4 в I триместре беременности [4];

- пограничное снижение уровня св.Т4 на поздних сроках беременности, при нормальных уровнях ТТГ. В данной ситуации (но не в 1-ой половине беременности) этот феномен рассматривается как вариант нормы. Его связывают со значительным повышением тироксинсвязывающей активности плазмы и активным дейодированием тиреоидных гормонов плацентой к концу беременности [3,4].

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов в организме [4]. Гипотиреоз является одним из наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы. По данным крупного эпидемиологического Колорадского исследования [Canaris G.J. et all., 2000], включавшего 25862 человек, повышенный уровень тиреотропного гормона был выявлен у 9,5 % обследованных, при этом распространенность гипотиреоза варьировала от 4 до 21% у женщин и от 3 до 16% у мужчин, с возрастом распространенность увеличивается, особенно среди женщин (рис. 1).

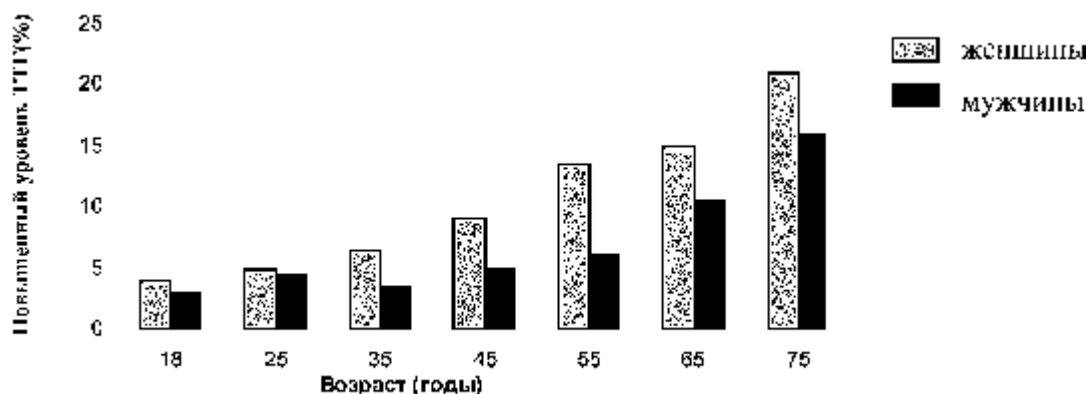


Рис. 1. Доля лиц с повышенным уровнем ТТГ (субклинический и манифестный гипотиреоз) среди мужчин и женщин в разные возрастные периоды [Canaris G.J. et all., 2000]

Среди женщин фертильного возраста распространенность манифестного гипотиреоза составляет от 2 до 4,8 % [6-7], распространенность субклинического гипотиреоза – около 2,3% [8] (табл. 1).

Таблица 1. Распространенность манифестного и субклинического гипотиреоза среди женщин фертильного возраста [6-8].

Автор	Страна	№ обследованных женщин	Частота манифестного гипотиреоза (%)	Частота субклинического гипотиреоза (%)
Bjoro T. et al., 2000 [7]	Норвегия	94009	4,8	--
Tina o. Tan et al., 2006 [6]	США	20499	2,1	--
Brian M. Casey et al., 2005 [8]	США	17298	--	2,3

В Республике Беларусь на конец 2006 года зарегистрировано 30 876 больных с синдромом гипотиреоза, из них 15 654 человек с послеоперационным гипотиреозом и 452 человека с врожденным. У 14 770 человек встречаются другие формы гипотиреоза.

Материнские аспекты гипотиреоза при беременности. Общеизвестен факт влияния гипотиреоза на репродуктивную функцию у женщины. Частота гипотиреоза среди бесплодных женщин достаточна высока. В одном из ретроспективных анализов, проведенном в Словении в период с 1997 по 1999 год [Antolic B. et al, 2006], было обследовано 748 женщин репродуктивного возраста с нарушениями функции щитовидной железы в анамнезе. Выявлена значительно высокая встречаемость бесплодия (5,5 % vs. 3,7 %, $p < 0,05$) и нарушений менструальной функции в группе с дисфункцией ЩЖ (3,2 % vs. 1,9 %, $p < 0,05$) [9].

При субкомпенсированном гипотиреозе возможно наступление беременности, однако отмечается повышенный риск развития акушерских осложнений таких, как самопроизвольное прерывания беременности на ранних сроках, угроза самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках гестации, развитие гестоза на поздних сроках беременности в виде гипертензии и преэклампсии, отслойка плаценты, преждевременные роды [8-9; Davis L.E., 1988] (табл. 2).

Таблица 2. Осложнения гипотиреоза при беременности

Осложнения гипотиреоза при беременности	Манифестный гипотиреоз (%)			Субклинический гипотиреоз (%)		
	Исследуемая группа	Контрольная группа	P	Исследуемая группа	Контрольная группа	P
Угроза преждевременных родов	9,1*	5,6*	<0,001*	--	--	--
Преждевременные роды	2,7*	1,5*	0,05*	4,0**	2,5**	0,011**
Гипертензия	7,0*	4,2*	0,05*	11,0**	9,0**	0,397**
Преэклампсия	19,0***	--	--	1,0**	0,3**	0,028**

*-Antolic B. Et all.(2006)-ретроспективный анализ, Словения 1997-1999

(N=748).[9]

**-Brian M. Casey et all. (2005) – проспективное исследование, США 2000-2003 (N=17298). В этом исследовании преждевременными родами считались роды раньше 34 недель [8].

***-Davis L.E.(1988)

Риск развития акушерских осложнений при субклиническом гипотиреозе не уступает таковому при манифестном (табл. 2). Данное обстоятельство определяет целесообразность назначения препаратов левотироксина натрия в группе женщин с субклиническим гипотиреозом.

Риск самопроизвольного прерывания беременности на ранних и поздних сроках беременности связан с позитивным титром антител к щитовидной железе. Эти данные были подтверждены многочисленными исследованиями, свидетельствующими о том, что у женщин с положительным титром антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТРО), отмечена высокая распространенность самопроизвольного прерывания беременности от 13,3 до 50 % случаев (табл. 3).

Таблица 3. Частота самопроизвольных выкидышей у женщин в зависимости от уровня АТ-ТРО [10-13]

Автор	Страна	N обследованных женщин	N женщин с АТ-ТРО (%)	N самопроизвольных выкидышей у женщин с АТ-ТРО (%)	N самопроизвольных выкидышей у женщин без АТ-ТРО (%)	P
Stagnaro-Green et al., 1990 [10]	США	552	19,6	17,0	8,4	0,011
Glincoer et al., 1991 [11]	Бельгия	726	6,2	13,3	3,3	<0,005
Ijima et al., 1997 [12]	Япония	1179	10,6	10,4	5,5	<0,05
Bussen et al., 2000 [14]	Германия	48	30,6	54,2	8,3	0,002
Dendrinis et al., 2000 [13]	Греция	45	32,5	37,0	13,0	<0,05
Bagis et al., 2001 [15]	Турция	876	12,3	50,0	14,1	<0,0001

Осложнения со стороны плода. В ряде исследований отмечена высокая распространенность новорожденных с низкой массой тела при рождении при наличии гипотиреоза у матери (ТТГ > 5,5 МЕ/мл) по сравнению с группой контроля (ТТГ – 0,1-5,5 МЕ/мл) [16] (табл. 4).

Таблица 4. Весовые показатели новорожденных [16].

Автор, год, страна	Вес новорожденных (кг)			Распространенность новорожденных с низким весом (<2500 кг) (%)		
	Исследуемая группа	Группа контроля	P	Исследуемая группа	Группа контроля	P
Idris I., Srinivasan R., 2005, Великобритания. ретроспективное исследование (N=167) [16]	3,38	3,45	ns	15	4,8	ns

Ns – Non significant

По данным Abalovich et al., 2002 установлена высокая частота развития врожденных пороков (6 %) и внутриутробной смерти (3 %) новорожденных у женщин с гипотиреозом, риск развития тяжелых психоневрологических нарушений у плода, снижение индекса интеллекта (IQ). Психоневрологические нарушения у детей, рожденных от матерей с гипотиреозом могут проявляться в широком диапазоне – от снижения интеллекта легкой степени до тяжелых форм кретинизма. [5] Это обусловлено тем, что адекватное развитие головного мозга в неонатальном периоде во многом зависит от интрацеребрального уровня тироксина, который напрямую зависит от уровня свободного тироксина плазмы. При дефиците тиреоидных гормонов у плода наблюдается уменьшение массы головного мозга и содержание в нем

ДНК, а также ряд гистологических изменений, отрицательно сказывающихся на интеллектуальных способностях детей, рожденных от матерей с гипотиреозом [4,17]. Тиреоидные гормоны регулируют экспрессию ряда нейрональных генов, обеспечивающих развитие ЦНС и синтез ряда специфических белков, таких как нейрогранин, функционирующий как «третий мессенджер» в каскаде протеинкиназы С, которая обеспечивает синаптическое ремоделирование в нейронах. При дефиците тиреоидных гормонов содержание нейрогранина в головном мозге уменьшается. [2,18].

В Великобритании на протяжении многих лет учеными Mitchell M.L., Klein R.Z. [19] обследовались дети, рожденные от матерей с гипотиреозом: на фоне медикаментозной терапии препаратом левотироксина натрия (N=14), при отсутствии лечения во время беременности (N=48), от здоровых матерей (N=124). Дети в группе матерей с нелеченным гипотиреозом имели IQ ниже нормы в 2-4 раза чаще.

Диагностика гипотиреоза у беременных базируется на определении св.Т4 и ТТГ (повышение ТТГ и снижение св.Т4 в сыворотке крови при манифестном гипотиреозе,

при субклиническом гипотиреозе – повышение ТТГ в сочетании с нормальным уровнем св.Т4). Клиническая симптоматика гипотиреоза во время беременности неспецифична и мало отличается от таковой в общей популяции [3-5].

Учитывая малоспецифичность клинической симптоматики, возникает необходимость проведения скрининга нарушений функции ЩЖ у беременных женщин, что обусловлено высокой распространенностью гипотиреоза среди молодых женщин, высоким риском акушерских осложнений при некомпенсированном гипотиреозе (спонтанные аборт у женщин-«носительниц» АТ к щитовидной железе), риском развития послеродовых тиреопатий [20].

Впервые в 1998 г. Daniel Glinoe предложил проведение скрининга на наличие гипотиреоза и аутоиммунных тиреопатий во время беременности на ранних сроках гестации на основе определения уровней ТТГ и АТ-ТРО. При ТТГ более 4 мМЕ/л, независимо от наличия или отсутствия АТ, выставляется гестационный гипотиреоз, определяется дополнительно св.Т4 и назначаются препараты левотироксина натрия.

При наличии у женщин позитивных титров АТ-ТРО решение о дальнейшей тактике принимается по результатам уровня ТТГ. Если ТТГ менее 2 мМЕ/л, лечение не показано, однако контрольное определение ТТГ следует повторить в конце II триместра. При значениях ТТГ от 2 до 4 мМЕ/л, необходимо рассматривать вопрос о назначении заместительной терапии.

Пристальное внимание следует уделять беременным женщинам с нормальным уровнем ТТГ (в I-м, а нередко и во II-м триместре беременности выявляется супрессия ТТГ) и наличием позитивных титров антител. Даже относительно высокие показатели ТТГ (на верхней границе нормы) при наличии позитивных титров АТ-ТРО, по мнению некоторых авторов, считаются показанием для начала заместительной терапии [20], однако данная ситуация требует дополнительных исследований и разъяснений.

Американская эндокринологическая ассоциация (2007) рекомендует определение уровня ТТГ до беременности и при ее наступлении у женщин, относящихся к группам риска [21]:

- наличие нарушений функции ЩЖ, послеродового тиреоидита, операций на щитовидной железе в анамнезе;
- семейный анамнез заболеваний ЩЖ;
- наличие зоба;
- наличие позитивных титров антител к антигенам ЩЖ;
- наличие симптомов тиреотоксикоза или гипотиреоза;
- наличие сахарного диабета 1 типа;
- наличие аутоиммунных заболеваний;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- при наличии бесплодия уровень ТТГ должен определяться в рамках программы обследования по бесплодию.

Принципы лечения гипотиреоза во время беременности, применяемые в Республике Беларусь. При выявлении диагноза гипотиреоза в период гестации основным постулатом лечения является максимально быстрая компенсация тиреоидной функции. Доза левотироксина натрия при установлении факта беременности у женщины с гипотиреозом автоматически увеличивается на 50 мкг/сут, целевые значения уровня ТТГ в I триместре беременности – менее 2,5 мЕд/л, во II и III триместрах гестации – менее 3,0 мЕд/л. Если гипотиреоз был диагностирован до

беременности, перед зачатием рекомендуется подбор дозы левотироксина натрия с целью достижения уровня ТТГ менее 2,5 мЕд/л. Далее заместительная доза увеличивается на 4-8-ой неделе беременности на 30 — 50% (более 50 мкг/сут) в связи повышенной потребностью в тиреоидных гормонах на протяжении гестации [1-4,21-22].

Расчет заместительной дозы левотироксина натрия производится в зависимости от этиологии гипотиреоза: для беременных с гипотиреозом, развившимся в результате аутоиммунного тиреоидита доза составляет 1,9 мкг/кг, после хирургического лечения или радиодтерапии-2,3мкг/кг [3,4].

Оценка компенсации гипотиреоза производится на основании определения уровня св.Т4 и ТТГ каждые 8-12 недель.[2-4]

После родоразрешения доза левотироксина натрия снижается до аналогичных показателей до беременности [21,22].

Важно отметить, что наличие высокого риска развития акушерских осложнений (риск преждевременных родов и преждевременной отслойки плаценты повышается в 1, 8 и 3 раза соответственно), требует обязательного назначения заместительной терапии левотироксином натрия при наличии субклинического гипотиреоза [8]

В 2006 году в США была опубликована работа Tina o. Tan по изучению развития осложнений при беременности на фоне компенсированного гипотиреоза [6], где было подтверждено, что при адекватной компенсации гипотиреоза во время беременности, риск развития осложнений со стороны матери и плода является минимальным (табл. 5).

Таблица 5. Исход беременности при компенсированном гипотиреозе [Tina o. Tan, 2006].

Исход беременности	Группа с гипотиреозом (%)	Группа контроля (%)	P
Преэклампсия	4,7	5,4	0,55
Гестационный диабет	5,4	4,4	0,33
Преждевременные роды <37 нед.	9,9	12,0	0,18
Отслойка плаценты	1,9	1,2	0,22
Вес новорожденного < 2500 кг	8,3	9,8	0,30
Меконий	22,6	21,7	0,65
Маленький к сроку ребенок* < 5 %	4,5	7,2	0,04
Крупный к сроку ребенок > 95 %	8,3	8,6	0,82

*- тот факт, что в группе гипотиреоза родилось меньше маловесных к сроку детей, в дальнейшем был признан статистически незначимым во многих мультицентровых анализах

Знание особенностей функционирования ЩЖ во время беременности необходимо не только для правильной тактики ведения беременных, но и для адекватной коррекции тех патологических состояний, которые могут развиваться в условиях повышенной нагрузки на эндокринную систему в период гестации. Актуальность данной темы обусловлена как высокой распространенностью гипотиреоза среди женщин фертильного возраста и дефицитом микроэлемента йода на территории Республики Беларусь, так и риском развития акушерских осложнений при некомпенсированном гипотиреозе. Раннее выявление и адекватная коррекция гипотиреоза при планировании, ведении беременности, послеродовом периоде позволяет избежать тяжелых осложнений, как со стороны материнского организма, так и со стороны плода.

Литература

1. Данилова, Л. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания / Л. И. Данилова. Минск – Нагасаки, 2005, 470 с.
2. Glinoe, D. The regulation of thyroid in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology / D. Glinoe // *Endocr. Rev.* 1997. №18. P. 404 – 433.
3. Фадеев, В. В. Заболевания щитовидной железы в регионах легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение / В. В. Фадеев. М.: Издательский дом Видар-М, 2005. 240.с.
4. Фадеев, В. В. Гипотиреоз: руководство для врачей / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. М.: РКИ Соверо пресс, 2002. 216 с.
5. Мельниченко, Г. А. Заболевания щитовидной железы и беременность / Г. А. Мельниченко // *РМЖ.* 1999. Т. 7, № 3. С. 5 – 10.
6. Tina o. Tan. Are women who are treated for hypothyroidism at risk for pregnancy complications? / Tina o. Tan, Yvonne W. Cheng [et al] // *Am J Obstet Gynecol.* 2006. № 194. e1-e3.
7. Bjoro, T. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT) / T. Bjoro [et al] // *Eur J Endocrinol.* 2000. Vol.143, № 5. P. 639 – 647.
8. Brian, M. Casey Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes / Brian M. Casey [et al.] // *Obstetrics & Gynecology.* 2005. № 105. P. 239 – 245.
9. Antolic, B. Advers effects of thyroid dysfunction on pregnancy and pregnancy outcome: epidemiologic study in Slovenia / B. Antolic, K. Gersak [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006. Vol.19, № 10. P. 651 – 654.
10. Stagnaro-Green, A. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid antibodies / A. Stagnaro-Green [et al.] // *JAMA.* 1990. № 264. P. 1422 – 1425.
11. Glinoe, D. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions / D. Glinoe, M.F. Soto [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 1991. Vol. 73, № 2. P. 421 – 427.
12. Iijima Effects of antibodies on the course of pregnancy and fetal growth / Iijima [et al.]// *Obstet. Gynecol.* 1997. № 90. P. 364 – 369.
13. Dendrinis, S. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages / S.Dendrinis [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 2000. № 14. P. 270 – 274.
14. Bussen, S. Increased prevalence of thyroid autoantibodies in euthyroid women with recurrent spontaneous abortions / S. Bussen, T. Steck [et al.] // *Human. Reprod.* 2000. № 15. P. 545 – 548.
15. Bagis, T. et al. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and postpartum period: relationship to spontaneous abortion / T. Bagis [et al.] // *Thyroid.* 2001. P. 1049 – 1053.
16. Idris, I. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome / I. Idris, R. Srinivasan [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005. Vol. 63, № 5. P. 560 – 565.
17. Hetzel, B.S. Iodine Deficiency and fetal brain damage / B.S. Hetzel // *N.Engl. J.Med.* 1994. Vol. 331, № 26. P. 1770 – 1771.
18. Piosik, P.A. RC3/neurogranin structure and expression in the caprine brain in relation to the congenital hypothyroidism / P.A. Piosik [et al.] // *Mol. Brain Res.* 1995. Vol. 29, № 1. P. 119 – 130.

19. Mitchell, M.L. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism / M.L. Mitchell, R.Z. Klein // Eur J Endocrinol. 2004. Vol. 151, Suppl. 3. U45-48.
20. Glinoe, D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy / D.Glinoe // Trends Endocrinol. Metab. 1998. № 9. P. 403 – 411.
21. Диагностика и лечение заболевания щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде: по материалам клинических рекомендаций эндокринологической ассоциации США Перевод и комментарии В. В. Фадеева.-2007.- [Электронный ресурс]-режим доступа.-
http://www.thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyronet-1-07-1.html#_ftn3
22. Мельниченко, Г. А. Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика: пособие для врачей / Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, И. И. Дедов. М.: МедЭкспертПресс. 2003. 48 с.
23. Shraga Blazer Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function / Shraga Blazer [et al.] // Obstetrics & Gynecology. 2003. № 102. P. 232 – 241.
24. Poppe, K. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy / K. Poppe, D. Glinoe // Human Reproduction Update. 2003. Vol. 9, № 2. P. 149 – 161.
25. Kurioka, H. Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period / H. Kurioka, K. Takahashi, K. Miyazali // Endocr J. 2005. Vol.52, № 5. P. 587 – 591