



# Субклинический гипотиреоз: пациентоориентированный подход

*Любые дисфункции щитовидной железы могут вызвать нарушения в работе репродуктивной системы женщины, а также в развитии плода.*

*Актуальным принципам диагностики и лечения субклинического гипотиреоза у беременных с позиции пациентоориентированного подхода было посвящено выступление заведующей кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Нины Александровны ПЕТУНИНОЙ. Выступление эксперта состоялось в рамках научно-практической конференции «Академия инновационной и персонализированной медицины в акушерстве и гинекологии» (Москва, 25 октября 2024 г.).*

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) у женщин встречаются в десять раз чаще, чем у мужчин. К самым распространенным функциональным нарушениям ЩЖ относится гипотиреоз, оказывающий негативное влияние на репродуктивную систему и в ряде случаев способствующий развитию гиперпролактинемического гипогонадизма.

Субклинический и особенно манифестный гипотиреоз может стать причиной бесплодия у женщин. Так, в исследовании по оценке функции ЩЖ у 7,0% пациенток с бесплодием были выявлены гипотиреоз и повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ). В другом исследовании повышенный уровень ТТГ был определен у 6,3% женщин с овulatoryной дисфункцией, у 4,8% женщин с бесплодием неясного генеза и у 2,6% женщин с трубным бесплодием. Поэтому в качестве обязательного теста при женском бесплодии и любых нарушениях менструального цикла рекомендуется определение уровня ТТГ.

Дисфункция ЩЖ в период беременности отнюдь не редкое явление. Установлено, что у 0,2–0,6% беременных имеет место манифестный гипотиреоз, у 3,5–18,0%

беременных – субклинический гипотиреоз, у 1–3% беременных – гестационный гипертиреоз. При этом у каждой третьей беременной с субклиническим гипотиреозом обнаруживают аутоиммунный тиреоидит<sup>1</sup>.

Во время беременности отмечается гиперстимуляция хорионического гонадотропина. Хорионический гонадотропин аналогичен по структуре  $\alpha$ -субъединице ТТГ. Как следствие, он оказывает ТТГ-подобные эффекты и стимулирует выработку гормонов ЩЖ, что сопровождается повышением их уровня и по принципу обратной связи снижением уровня ТТГ. Гиперстимуляция ЩЖ хорионическим гонадотропином в свою очередь вызывает изменение в работе гипофизарно-тиреоидной системы.

Кроме того, из-за повышенной продукции эстрогенов во время беременности возрастает продукция тироксинсвязывающего глобулина печенью. Тироксинсвязывающий глобулин обеспечивает дополнительное связывание свободных фракций ТТГ. Транзиторное снижение их уровня вызывает стимуляцию выработки ТТГ для поддержания нормальной функции ЩЖ.

Еще одним физиологическим фактором считается повышение экскреции йода с мочой, усиление трансплацентарного переноса йода и дейодирование тироксина ( $T_4$ ) в плаценте. Поэтому в данный период для физиологической адаптации ЩЖ необходимо достаточное потребление йода. Его дефицит может стать причиной патологических изменений с развитием относительной гипотиреоксинемии, зоба у матери и плода. В клинических рекомендациях Минздрава России и Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) 2020–2021 гг. указано, что женщинам репродуктивного возраста при планировании беременности и в период беременности показано потребление йодированной пищевой соли в сочетании с приемом точно дозированных препаратов йодида калия.

Йод, за исключением радиоактивного, необходим для биосинтеза тиреоидных гормонов плода. Он в отличие от ТТГ легко проникает через плацентарный барьер. Однако для ТТГ плацента непроницаема и слабо проницаема для  $T_4$  и левотироксина.

Методы ведения больных гипотиреозом подробно прописаны в рекомендациях Европейской

<sup>1</sup> Korevaar T., Medici M., Visser T., Peeters R. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. Nat. Rev. Endocrinol. 2017; 13 (10): 610–622.



## Научно-практическая конференция «Академия инновационной и персонализированной медицины в акушерстве и гинекологии»

тиреологической ассоциации (European Thyroid Association, ETA), Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов, Американской тиреологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA), РАЭ. При этом данные рекомендации регулярно пересматриваются. Согласно рекомендациям ETA, врачи других специальностей, владеющие принципами диагностики и лечения гипотиреоза, могут участвовать в наблюдении таких пациентов. Однако женщины, планирующие беременность, и беременные должны наблюдать только у эндокринолога.

Компенсированный гипотиреоз не является противопоказанием для планирования беременности. Однако сразу после наступления беременности пациенткам с компенсированным гипотиреозом показано увеличение дозы левотироксина на 50 мкг. Целью лечения является поддержание уровня ТТГ менее 2,5 мЕд/л и высоконормального уровня свободного  $T_4$  (св.  $T_4$ ). Если в период беременности гипотиреоз диагностируется впервые, назначается полная заместительная доза препарата – 2,2–2,4 мкг/кг массы тела.

В разные trimestры беременности экспертами ATA (2011 г.) и ETA (2014 г.) установлены различные верхние границы ТТГ: в первом триместре – до 2,5 мЕд/л, во втором триместре – до 3,0 мЕд/л, в третьем триместре – до 3,0–3,5 мЕд/л<sup>2</sup>. Назначение заместительной терапии левотироксином показано при наличии повышенного титра антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и уровне ТТГ 2,5–4,0 мЕд/л либо уровне ТТГ более 4 мЕд/л.

В 2017 г. вышли в свет обновленные рекомендации ATA, в которых

уточнялось, что референсный диапазон для ТТГ в разные trimestры беременности по возможности должен разрабатываться для отдельных популяций. В отсутствие собственных или адаптированных референсных диапазонов для беременных в качестве верхнего показателя можно использовать 4 мЕд/л. Кроме того, эксперты ATA также предложили относиться к манифестному гипотиреозу при беременности повышение уровня ТТГ более 10 мЕд/л даже при нормальном уровне св.  $T_4$ <sup>3</sup>.

Согласно рекомендациям РАЭ 2021 г., Американского колледжа акушеров-гинекологов 2021 г. и ATA 2017 г., диагностика гипотиреоза предусматривает определение уровня ТТГ в первом триместре. При уровне ТТГ более 2,5 мЕд/л определяется наличие АТ-ТПО, а при уровне ТТГ более 4 мЕд/л – значение св.  $T_4$  для уточнения степени тяжести гипотиреоза.

Заместительная терапия левотироксином показана беременным с уровнем ТТГ более 4 мЕд/л. При уровне ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л и наличии АТ-ТПО терапия левотироксином назначается в отдельно оговоренных случаях. При уровне ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л в отсутствие АТ-ТПО заместительная терапия не проводится, но каждые четыре недели в первом триместре и однократно во втором и третьем триместрах определяется уровень ТТГ. Женщинам с уровнем ТТГ менее 2,5 мЕд/л показано обычное ведение беременности.

Терапию субклинического гипотиреоза необходимо назначать после первого определения повышения значения ТТГ из расчета 2,2 мкг/кг массы тела.

Эксперты ATA рекомендуют назначать терапию левотироксином

натрия всем беременным с манифестным и субклиническим гипотиреозом при уровне ТТГ 10 мЕд/л и выше, при уровне ТТГ от 4 до 10 мЕд/л и наличии АТ-ТПО и даже в отсутствие АТ-ТПО для некоторых категорий пациенток. Такая возможность рассматривается и при уровне ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л и наличии АТ-ТПО. Однако в настоящее время нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать или не рекомендовать заместительную терапию беременным с уровнем ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л в отсутствие АТ-ТПО.

Оптимальной целью лечения является достижение уровня ТТГ в нижней половине триместр-специфического референсного диапазона или менее 2,5 мЕд/л. При этом уровень ТТГ определяют каждые четыре недели на сроке до 16–20 недель и как минимум один раз примерно на 30-й неделе гестации.

Нелеченый манифестный и субклинический гипотиреоз ассоциирован с осложнениями беременности. В частности, в некоторых исследованиях установлена связь субклинического гипотиреоза у матери с повышенным риском преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии, отслойки плаценты, преждевременных родов и развития респираторного дистресс-синдрома. При этом риск развития осложнений выше при субклиническом гипотиреозе и положительных результатах теста на АТ-ТПО. Так, метаанализ результатов 22 исследований с участием 4808 беременных с субклиническим гипотиреозом и 94 306 женщин в эутиреозе продемонстрировал, что субклинический гипотиреоз ассоциируется с риском развития артериальной гипертензии независимо от периода гестации<sup>4</sup>.

<sup>2</sup> Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011; 21 (10): 1081–1125.

<sup>3</sup> Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., et al. 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.

<sup>4</sup> Han Y., Wang J., Wang X., et al. Relationship between subclinical hypothyroidism in pregnancy and hypertensive disorder of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 823710.



Результаты метаанализа шести исследований с участием 7955 беременных с уровнем ТТГ от 4 до 10 мЕд/л позволили сделать вывод, что заместительная терапия левотироксином субклинического гипотиреоза ассоциируется с низким риском прерывания беременности, преждевременных родов и развития артериальной гипертензии<sup>5</sup>.

Метаанализ результатов 21 исследования, из них 9 рандомизированных контролируемых исследований и 12 когортных исследований, с участием 11 273 беременных с субклиническим гипотиреозом по оценке влияния терапии левотироксином на исходы беременности продемонстрировал преимущество его применения у пациенток с АТ-ТПО по сравнению с пациентками без АТ-ТПО<sup>6</sup>.

Носительство АТ-ТПО обнаруживается в 5–14% случаев, носительство антител к тиреоглобулину – в 3–18%. Согласно опубликованным в 2019–2020 гг. результатам когортного исследования и метаанализа пяти проспективных исследований, носительство АТ-ТПО во время беременности ассоциировано с риском привычного невынашивания и развития послеродовой депрессии.

Каково влияние на исходы беременности терапии левотироксином у женщин без нарушения функции ЩЖ, но с положительными АТ-ТПО?

При проведении метаанализа результатов девяти исследований, включая четыре рандомизированных контролируемых исследования и пять когортных исследований, установлено, что прием левотироксина пациентками с положительными АТ-ТПО без дисфункции ЩЖ не ассоциируется

со снижением риска преждевременных родов и других исходов беременности<sup>7</sup>.

Результаты опубликованных на сегодняшний день исследований по указанной выше проблеме достаточно противоречивы. Кроме того, эти исследования проводились на неоднородных популяциях женщин с использованием различных норм ТТГ. Поэтому следует признать, что данных в пользу целесообразности терапии левотироксином натрия в отдельных группах беременных с бессимптомным носительством АТ-ТПО недостаточно.

В рекомендациях ЕТА указано, что лечение левотироксином показано женщинам детородного возраста с нормальным уровнем ТТГ, если они планируют беременность или беременны, включая использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), и если у них определяются АТ-ТПО и в анамнезе уже были выкидыши или ранее диагностировался гипотиреоз.

На сегодняшний день не вызывает сомнений связь между бессимптомным носительством АТ-ТПО и риском развития послеродовой тиреодной дисфункции. Если послеродовой тиреодит развивается у 5–10% беременных, то при наличии АТ-ТПО – у 30%.

Послеродовой тиреодит зачастую начинается с деструктивного тиреотоксикоза с возможным переходом в эутиреоз. Однако у части пациенток он может перейти в гипотиреоз. Поэтому в послеродовом периоде у женщин с начальными проявлениями тиреодита в течение года необходимо измерять уровень ТТГ каждые два месяца. Лечение левотироксином показано женщинам с симптомами гипотиреоза, кормящим матерям,

женщинам, вновь планирующим беременность, а также женщинам, у которых длительность гипотиреоза в послеродовом периоде превышает шесть месяцев.

Следует напомнить, что у женщин с послеродовым тиреодитом на протяжении последующего периода жизни сохраняется более высокий риск развития манифестного гипотиреоза, поэтому они нуждаются в регулярном контроле уровня ТТГ.

Изолированная гипотироксинемия крайне редка – порядка 2% случаев. Она определяется как снижение уровня св. Т<sub>4</sub> при нормальном уровне ТТГ. Опубликованные ранее работы свидетельствуют о связи изолированной гипотироксинемии с риском преждевременных родов, макросомии плода или развития гестационного сахарного диабета. Однако современные исследования опровергают наличие корреляции между изолированной гипотироксинемией и повышенным риском неблагоприятных исходов беременности, отмечая лишь ее ассоциацию с большей для гестационного возраста массой тела. В рекомендациях АТА указано, что на сегодняшний день убедительных данных о необходимости рутинного выявления и лечения изолированной гипотироксинемии не получено.

В 2021 г. вышли в свет клинические рекомендации ЕТА, посвященные тиреодным дисфункциям в период использования ВРТ. Данные рекомендации были подготовлены на основании результатов исследований с высоким уровнем доказательности.

Метаанализ 23 исследований был посвящен оценке влияния уровней ТТГ на исходы ВРТ у женщин без патологии ЩЖ<sup>8</sup>.

<sup>5</sup> Ding Z., Liu Y., Maraka S., et al. Pregnancy and neonatal outcomes with levothyroxine treatment in women with subclinical hypothyroidism based on new diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *front. Endocrinol.* (Lausanne). 2021; 12: 797423.

<sup>6</sup> Jiao X.-F., Zhang M., Chen J., et al. The impact of levothyroxine therapy on the pregnancy, neonatal and childhood outcomes of subclinical hypothyroidism during pregnancy: an updated systematic review, metaanalysis and trial sequential analysis. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 964084.

<sup>7</sup> Di Girolamo R., Liberati M., Silvi C., D'Antonio F. Levothyroxine supplementation in euthyroid pregnant women with positive autoantibodies: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 759064.

<sup>8</sup> Zhang Y. et al. *Reprod. Sci.* 2022; 29 (9): 2443–2451.



## Научно-практическая конференция «Академия инновационной и персонализированной медицины в акушерстве и гинекологии»

Всего в исследованиях приняли участие 18 411 беременных с низконормальным уровнем ТТГ (< 2,5 мЕд/л) и 6732 беременные с высококонормальным уровнем ТТГ (> 2,5 мЕд/л). Было показано, что высококонормальный уровень ТТГ не влияет на риск наступления беременности, прерывания беременности и частоту живорождения, незначительно влияет на вес плода и гестационный возраст.

В другом метаанализе, включившем данные 17 исследований с участием 13 247 женщин без патологии ЩЖ, без АТ-ТПО и с уровнем ТТГ от 0,5 до 4,5 мЕд/л, изучалось влияние уровней ТТГ на относительный риск наступления беременности и живорождения при применении ВРТ. Был сделан вывод об отсутствии влияния уровней ТТГ (2,6–4,5 мЕд/л и 0,5–2,49 мЕд/л) на исходы ВРТ у женщин без патологии ЩЖ.

Нормы ТТГ и диагностические критерии субклинического гипотиреоза для женщин, использующих ВРТ, в целом не отличаются от таковых для женщин с естественно наступающей беременностью.

При планировании беременности с помощью ВРТ предусмотрено определение уровня ТТГ и наличия АТ-ТПО. Заместительная терапия левотироксином показана при значениях ТТГ более 4,0 мЕд/л с целью их снижения менее 2,5 мЕд/л до овариальной стимуляции. При уровне ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л и наличии АТ-ТПО терапия левотироксином проводится в следующих случаях: при привычном невынашивании, возрасте пациенток старше 35 лет, наличии овариальных причин бесплодия, высоком уровне АТ-ТПО. Пациенткам с уровнем ТТГ от 0,3 до 2,5 мЕд/л и пациенткам с уровнем ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л без носительства АТ-ТПО заместительная терапия не показана.

Дисфункция щитовидной железы в период беременности не редкое явление. Установлено, что у 0,2–0,6% беременных имеет место манифестный гипотиреоз, у 3,5–18,0% беременных – субклинический гипотиреоз, у 1–3% беременных – гестационный гипертиреоз. У каждой третьей беременной с субклиническим гипотиреозом обнаруживают аутоиммунный тиреоидит

Исследования экзогенного приема левотироксина в период грудного вскармливания свидетельствуют об отсутствии каких-либо побочных эффектов у детей. Факт экскреции левотироксина в грудное молоко подтвержден. Однако левотироксин является нормальным компонентом грудного молока.

«Потребность в левотироксине во время грудного вскармливания может быть выше потребности до беременности», – подчеркнула Н.А. Петунина.

Современные препараты левотироксина позволяют осуществлять индивидуальный подход к подбору дозы.

Пациенты зачастую не задумываются о правильном хранении лекарственных средств. Однако при неправильном хранении доза действующего вещества может измениться, что способно привести к декомпенсации заболевания. Использование двусторонних алюминиевых блистеров способно решить эту проблему.

Отсутствие в составе препарата маннитола и лактозы позволяет избежать развития побочных эффектов, сохранить дозу действующего вещества и использовать его у пациентов с непереносимостью лактозы.

Вид наполнителя, который составляет большую часть таблетки, в значительной мере влияет на стабильность препарата, содержащего микродозы активного вещества. Установлено, что препарат левотироксина, в состав которого входит лактоза, быстрее снижает

свою активность по сравнению с препаратом, изготовленным с использованием двухосновного фосфата кальция<sup>9</sup>. Так, активность препарата, содержащего лактозу, за шесть месяцев снижается на 30%, что сопровождается значительным (0,8–5,0%) накоплением влаги. При тех же условиях хранения снижение активности препарата, произведенного с использованием двухосновного фосфата кальция, составляет 15%.

Возвращаясь к проблеме йодного дефицита, профессор Н.А. Петунина констатировала, что до настоящего времени в стране не внедрена программа массовой профилактики йодной недостаточности. В 2019 г. Минздравом России был разработан проект «О популяционной профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» и принято решение о поэтапном его внедрении во всех регионах страны. Пока поэтапное внедрение не осуществлено в полном объеме, группами особого риска по формированию наиболее угрожающих в медико-социальном плане последствий йодного дефицита остаются девочки-подростки, женщины фертильного возраста, беременные и кормящие, у которых йодированная соль не решит всех проблем. В связи с этим источником йода для беременных женщин и кормящих матерей помимо йодированной соли должны стать препараты йода или витаминно-минеральные комплексы с дозой йода до 250 мкг/сут. ☼

Подготовила С. Евстафьева

<sup>9</sup> Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int. J. Pharm. 2003; 264 (1–2): 35–43.