

Аутоиммунный тиреодит и беременность: изменения в современных лечебно-диагностических парадигмах

© Д.м.н. Н.М. ПЛАТОНОВА, Н.П. МАКОЛИНА, А.А. РЫБАКОВА,
член-корр. РАН, д.м.н., проф. Е.А. ТРОШИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Достаточный уровень гормонов щитовидной железы (ШЖ) имеет решающее значение для нормального течения беременности и развития плода. Доказано, что даже субклиническая дисфункция ШЖ во время беременности ассоциирована с неблагоприятными результатами как для матери, так и для ребенка. Ведущая роль в развитии нарушений функции ШЖ принадлежит первичному гипотиреозу в исходе аутоиммунного тиреодита. Несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза этого заболевания и широкие возможности использования передовых лабораторных технологий, в настоящее время остается много диагностических и клинических вопросов и неопределенностей. В частности, недостаточно выяснена роль таких маркеров аутоиммунной дисфункции, как антитела к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину в развитии и прогрессировании гипотиреоза, а также ассоциированных с носительством антител к ткани ШЖ акушерских осложнений и психоневрологических нарушений у ребенка. Актуальным является вопрос использования высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией для разработки триместр-специфических интервалов для тиреоидных гормонов во время беременности. В 2017 г. вышли обновленные клинические рекомендации, в которых эксперты обсуждают новые референсные значения тиреотропного гормона для беременных с акцентом на этнические особенности популяции. Данные рекомендации меняют критерии диагностики и показания для инициирования заместительной терапии левотироксином натрия для лечения гипотиреоза у беременных.

Ключевые слова: беременность, щитовидная железа, аутоиммунность, гипотиреоз.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Платонова Надежда Михайловна — <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033

Маколина Наталья Павловна — <https://orcid.org/0000-0003-3805-7574>; eLibrary SPIN: 7210-9512

Рыбакова Анастасия Андреевна — e-mail: aamamykina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1248-9099>; eLibrary SPIN: 8275-6161

Трошина Екатерина Анатольевна — <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Платонова Н.М., Маколина Н.П., Рыбакова А.А., Трошина Е.А. Аутоиммунный тиреодит и беременность: изменения в современных лечебно-диагностических парадигмах. *Проблемы репродукции*. 2020;26(1):29-38. <https://doi.org/10.17116/repro20202601129>

Autoimmune thyroiditis and pregnancy: changes in the modern diagnostic and therapeutic paradigms

© N.M. PLATONOVA, N.P. MAKOLINA, A.A. RYBAKOVA, E.A. TROSHINA

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

ABSTRACT

A sufficient level of thyroid hormones is crucial for normal course of pregnancy and fetal development. It has been proven that even subclinical thyroid dysfunction during pregnancy is associated with adverse outcomes for both mother and baby. The leading role in the development of thyroid dysfunction belongs to overt hypothyroidism in the outcome of autoimmune thyroiditis. Despite the progress achieved in the study of pathogenesis of this disease and the wide possibilities of using advanced laboratory technologies, there are currently a lot of diagnostic and clinical issues and uncertainties. Role of such markers, such as anti-TPO, thyroglobulin antibodies in the development and progression of hypothyroidism associated with obstetric complications and neuropsychiatric disorders in child. Also relevant is the issue of using high performance liquid chromatography MS/MS — tandem mass spectrometry (MS/MS) to develop trimester-specific intervals for thyroid hormones during pregnancy. In 2017, updated clinical guidelines were issued, in which experts discuss new reference values of TSH for pregnant women with an emphasis on ethnic features of the population. These recommendations change the diagnostic criteria and indications for initiating levothyroxine replacement therapy for treatment of hypothyroidism in pregnant women.

Keywords: pregnancy, thyroid gland, autoimmunity, hypothyroidism.

Автор, ответственный за переписку: Рыбакова Анастасия Андреевна — <https://orcid.org/0000-0002-1248-9099>;
eLibrary SPIN: 8275-6161

Corresponding author: Rybakova A.A. —
<https://orcid.org/0000-0002-1248-9099>; eLibrary SPIN: 8275-6161

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:Platonova N.M. — <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033Makolina N.P. — <https://orcid.org/0000-0003-3805-7574>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-7574>; eLibrary SPIN: 7210-9512Rybakova A.A. — e-mail: aamamykina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1248-9099>; eLibrary SPIN: 8275-6161Troshina E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990**TO CITE THIS ARTICLE:**Platonova NM, Makolina NP, Rybakova AA, Troshina EA. Autoimmune thyroiditis and pregnancy: changes in the modern diagnostic and therapeutic paradigms. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2020;26(1):29-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202601129>

Проблема взаимосвязи аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ) и нарушений репродуктивной функции в последние годы становится все более обсуждаемой. Клиническими и экспериментальными исследованиями показано, что нарушение функции ЩЖ приводит к тяжелым осложнениям беременности: самопроизвольному патологическому прерыванию беременности, мертворождению, невынашиванию беременности, аномалиям развития плода. Данная взаимосвязь подтверждена не только у женщин с тиреотоксикозом и гипотиреозом, но и у женщин с сохранной функцией ЩЖ, в сыворотке крови у которых выявлены высокие титры антител (АТ) к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), тиреоглобулину (АТ-ТГ) и рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) [1].

Распространенность первичного манифестного гипотиреоза среди беременных составляет 2%, субклинического — до 15% [2]. Гипотиреоз во время беременности наиболее опасен для развития плода и в первую очередь для его центральной нервной системы (ЦНС) [3]. Причем заболевание матери оказывает более неблагоприятное воздействие на формирование и функционирование центральных структур мозга плода, чем гипотиреоз, обусловленный нарушением закладки самой ЩЖ плода [4, 5]. Это объясняется тем, что в первую половину беременности (до 18—20 нед) ЩЖ плода практически не функционирует, миграция нейронов и другие важные ранние стадии внутриутробного развития мозга во многом зависят от поступления материнских гормонов ЩЖ матери.

В последние годы особое внимание уделяется вопросу взаимосвязи между носительством АТ к ЩЖ и репродуктивной функцией у женщин. Частота выявления тиреоидных АТ (АТ-ТПО, АТ-ТГ) у беременных по различным источникам составляет 10—20% [6]. Отмечено, что у женщин с повышенным уровнем тиреоидных АТ, даже при эутиреоидном состоянии, значительно выше частота осложнений беременности и родов. У 16% беременных с носительством АТ к ЩЖ и нормальным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) в I триместре в последующем отмечалось повышение ТТГ более 4 мЕд/л, а у 33—50% развивался послеродовый тиреоидит [7]. Рядом исследователей представлены доказательства нега-

тивного влияния субклинического изменения уровня ТТГ при наличии носительства АТ-ТПО на частоту развития акушерских осложнений — это повышение риска преждевременных родов и спонтанных патологических прерываний беременности, задержка внутриутробного развития плода, гестационная гипертензия и другая патология [8]. Ассоциацию между носительством АТ-ТПО и риском преждевременных родов (1,7-кратное повышение) удалось выявить по результатам двух проспективных популяционных исследований, включивших в целом 7585 беременных из двух голландских когорт [9].

В последнее время в научном сообществе возникают спорные ситуации, связанные с интерпретацией лабораторных тестов для оценки функции ЩЖ во время беременности. Это прежде всего связано с тем, что во время беременности происходит изменение метаболизма тиреоидных гормонов и динамически меняющееся взаимодействие гипофизарно-тиреоидных систем матери и плода. Доступные в настоящее время иммунометрические методы определения тиреоидных гормонов по существу представляют собой приблизительные и оценочные тесты, не являются прямыми методами определения концентрации гормона и очень чувствительны к изменениям уровня связывающих белков. В связи с этим чрезвычайно актуальным является использование высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) для разработки надежных и точных триместр-специфичных интервалов для тиреоидных гормонов во время беременности.

В данном обзоре мы представили современные принципы диагностики и лечебные подходы ведения беременности у женщин с аутоиммунной патологией ЩЖ.

Патогенез

По данным литературы известно, что аутоиммунные заболевания встречаются у 3—8% населения мира [10], развиваются до 10 раз чаще у женщин, чем у мужчин, и характеризуются длительным течением. Большой интерес в настоящее время уделяется диагностике и лечебной тактике при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, особенно у женщин, так как данная патология в последние десятилетия активно прогрес-

сирует [11] и оказывает влияние на репродуктивный статус [12]. В настоящее время не существует единой точки зрения на роль АТ к ткани ЩЖ в генезе нарушения репродуктивной функции женщин. В общей популяции в среднем 10% беременных являются носительницами АТ-ТПО [13].

АИТ является HLA-ассоциированным заболеванием. При этом атрофическая и гипертрофическая формы АИТ связаны с разными гаплотипами. Однако пусковые процессы при хроническом АИТ до конца не ясны. В крови пациентов с АИТ, как правило, обнаруживают АТ к различным антигенам ЩЖ, наиболее часто определяются АТ-ТПО, АТ-ТГ, реже — блокирующие АТ-рТТГ. Кроме того, в начале заболевания могут транзиторно определяться и стимулирующие АТ-рТТГ. Тем не менее одним из спорных моментов в механизме развития АИТ является роль антитиреоидных АТ. В соответствии с данными исследователей, АТ-ТПО могут приводить к образованию иммунных комплексов, способствующих выделению биологически активных веществ, которые осуществляют деструктивные изменения в ЩЖ, снижая ее функцию [14]. Согласно мнению других авторов, АТ-ТПО — показатель деструктивных проявлений ЩЖ, а АТ-ТГ — результат компенсаторных механизмов организма, так как уровень этих АТ зависит от числа стимулированных рецепторов к тиреоидным гормонам [15].

На данный момент доказано, что частота встречаемости антитиреоидных АТ не совпадает с распространенностью как манифестного, так и субклинического гипотиреоза. Этот факт указывает на то, что АТ могут выявляться даже у лиц, не имеющих функциональных или структурных изменений ЩЖ [16]. По данным J. Hollowell и соавт. [17], у 12% обследованных пациентов без заболеваний ЩЖ обнаружены АТ-ТПО и у 10% — АТ-ТГ [17]. При этом некоторые исследователи считают выявление АТ-ТПО признаком возможного нарушения функции ЩЖ в будущем, и даже низкие титры этих АТ коррелируют с лимфоидной инфильтрацией ткани ЩЖ. Зарубежные исследователи утверждают, что повышенный уровень АТ-ТПО является статистически значимым признаком АИТ, и наличие тиреоид-специфических АТ в сыворотке крови (АТ-ТГ 1:100 и выше, АТ-ТПО 1:32 и выше) является показателем аутоиммунного поражения ЩЖ [17]. По данным исследовательской работы G. Karanikas и соавт. [19], повышенные титры АТ-ТПО коррелируют с высокой частотой продукции Т-клетками Th/Tc1-цитокинов, отвечающих за поражение клеток ЩЖ.

Однако, несмотря на заметный интерес исследователей к данной патологии, единого мнения по поводу этиологии АИТ в настоящее время нет. Некоторые ученые предполагают генетическую предрасположенность в качестве главенствующей причины в развитии АИТ [20], в частности, при изучении генов

системы *HLA* указывалось сочетание с генами *HLA-B8*, *HLA-DR3*, *HLA-DR4* [21].

Выявлено также 5 новых вариаций генов *TPO*, *ATXN2*, *BACH2*, *MAGI3* и *KALRN*, ассоциирующихся с носительством *АТ-ТПО*. Сочетание этих вариантов генов ассоциировалось с повышением риска развития гипотиреоза и понижением риска развития зоба. Вариации в генах *MAGI3* и *BACH2* связаны с повышенным риском развития гипертиреоза, а вариант *MAGI3* также связан с повышенным риском развития гипотиреоза [22].

Отдельным пунктом для обсуждения является микрохимеризм (МХ) — присутствие в тканях и/или кровеносной системе «организма—хозяина» небольшого количества генетически отличных клеток, способных к длительному персистированию. Присутствие микрохимерных клеток в организме женщины является распространенным явлением и следствием нормально протекающей беременности. Отдаленные последствия этого феномена стали предметом пристального внимания сравнительно недавно. В настоящий момент МХ рассматривается как одна из перспективных теорий патогенеза аутоиммунных заболеваний. Данное явление ассоциировано с риском развития нарушения функции ЩЖ в результате ее аутоиммунного поражения, а также способно оказывать непосредственное влияние на течение последующих беременностей и реализацию аутоиммунных реакций. Фетальные и материнские микрохимерные клетки способны длительно сохраняться в организме и могут быть обнаружены в крови и тканях спустя десятилетия после завершения беременности [23—25]. МХ чаще определяется в ткани ЩЖ и периферической крови у пациентов с аутоиммунными тиреопатиями, чем у здоровых лиц [26]. Предполагается, что МХ способен провоцировать локальную иммунную реакцию против материнских антигенов в ткани железы, а также представлять собой мишень для иммунной системы матери. В пользу участия МХ в патогенезе аутоиммунных тиреопатий также свидетельствует распространенность подозреваемых генетических маркеров среди пар мать—ребенок с фетальным МХ. Данный феномен рассматривается как одна из привлекательных гипотез генеза аутоиммунных тиреопатий, которая могла бы объяснить преобладание заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста и частую манифестацию в послеродовом периоде.

Аутоиммунный тиреоидит и беременность

При наступлении беременности у женщин, являющихся носительницами АТ-ТПО без нарушения функции ЩЖ, повышается риск развития гипотиреоза и относительной гестационной гипотироксинемии, что может привести к ряду перинатальных и акушерских осложнений [27]. Патогенез этих нарушений на сегодняшний день остается невыясненным. Возможно, антитиреоидные АТ являются маркером генера-

лизованной аутоиммунной дисфункции, в результате которой и происходит самопроизвольное патологическое прерывание беременности. Согласно данным литературы, у 30—50% носительниц АТ развиваются нарушения функции ЩЖ после родов. По данным разных авторов, дисфункция ЩЖ в послеродовом периоде может развиваться у женщин и в отсутствие АТ к ЩЖ. Таким образом, четкие прогностические критерии развития нарушения функции ЩЖ как на фоне беременности, в послеродовом периоде, так и в течение жизни, отсутствуют.

Сложности диагностики

Дисфункция ЩЖ может возникать в любом сроке беременности, при этом следует учитывать, что принципы диагностики и лечения заболеваний ЩЖ у беременных существенно отличаются от общепринятых. Существуют различные методы скрининга на дисфункцию ЩЖ: как простое обследование только беременных женщин из группы высокого риска, так и тотальный скрининг всех беременных женщин независимо от срока беременности. С одной стороны, учитывая распространенность и потенциальную опасность нарушений тиреоидного статуса во время беременности, ряд профессиональных ассоциаций и сообществ рекомендует проводить оценку функции ЩЖ у всех беременных и женщин, планирующих беременность. С другой стороны, исследователи из Американского колледжа акушерства и гинекологии еще в 2002 г. утверждали, что предложения в отношении проведения рутинного скрининга беременных являются преждевременными в отсутствие данных, показывающих улучшение результатов при назначении терапии левотироксином натрия [28]. Современные работы в этой области демонстрируют неоднозначные выводы. На сегодняшний день мы располагаем докладом Кокрейновской группы исследователей, опубликованной в 2015 г. анализ двух рандомизированных контролируемых исследований с участием 26 408 женщин (одно исследование включало 21 839 женщин и другое — 4562) [29]. Авторы сообщают, что универсальный скрининг на дисфункцию ЩЖ при беременности увеличил число женщин с диагнозом гипо- и гипертиреоз и, как следствие, увеличилось количество пациенток, получающих лечение по поводу этих состояний. Однако рутинный скрининг и последующее лечение не способствовали выявлению явных преимуществ или негативных реакций для женщин и/или их детей. Не изменились доля женщин с преэклампсией и преждевременными родами (по результатам исследования с участием 4562 женщин), число детей с инвалидностью (коэффициент интеллекта (IQ) менее 85 в возрасте 3 лет) — исследование с участием 794 детей, родившихся от матерей с гипотиреозом). Несмотря на то что исследования включали большую выборку, не установлено четких различий в исходах для матерей и их детей между рутинным скринингом и обследо-

ванием при обращении за медицинской помощью (выявлением случаев заболеваний) или полным отсутствием обследования. Таким образом, очевидно, что необходимы дополнительные исследования и доказательства для оценки потенциальных краткосрочных и долгосрочных преимуществ или недостатков различных методов скрининга.

Важно уточнить, что обнаружение повышения уровня ТТГ не всегда является синонимом снижения концентрации свободного тироксина 4 (свТ₄). Чаше всего повышенный уровень ТТГ у беременной обнаруживается, когда содержание свТ₄ является нормальным — это расценивается как субклинический гипотиреоз. Наоборот, низкий уровень свТ₄ может быть выявлен на фоне нормального содержания ТТГ — подобная ситуация называется изолированной гипотироксинемией (ИГ). ИГ беременных встречается редко, в случае ее установления в I триместре может быть рекомендована терапия левотироксином натрия. Обоснованием для назначения терапии является доказанная ассоциация ИГ в начале беременности с нарушениями нервно-психического развития ребенка. Но в настоящий момент нет исследований, демонстрирующих клинически значимое улучшение нейрокогнитивных функций у детей, рожденных от матерей с ИГ, благодаря проводимому лечению. Терапия левотироксином натрия не рекомендуется при ИГ, выявленной во II и III триместрах беременности. Поскольку минимальный уровень свТ₄ часто наблюдается и физиологически обусловлен в конце беременности, имеется высокий риск развития ятрогенного тиреотоксикоза в отсутствие доказательств потенциального положительного влияния терапии левотироксином натрия. Повышенное содержание тиреоидных гормонов во время беременности расценивается как физиологический процесс адаптации, но, согласно последним исследованиям, чрезмерно высокие концентрации свТ₄ оказывают не менее негативное влияние на ЦНС ребенка, чем низкое его содержание: гипертироксинемия может способствовать снижению IQ ребенка и уменьшению объема серого вещества [30]. В этой связи необходимо очень взвешенно подходить к назначению левотироксина натрия и оценивать оправданность любых медицинских вмешательств во время беременности, принимая во внимание не только здоровье женщины, но и ребенка.

В виду того, что во время беременности происходит изменение активности ЩЖ и динамически меняется взаимодействие гипофизарно-тиреоидных систем матери и плода, точная оценка функции ЩЖ у матери остается сложной задачей по настоящее время. В научном сообществе ведется активная дискуссия и пока не достигнуто единое соглашение относительно значений «нормы» и соответственно тактики ведения. Принципиальным моментом дискуссий является вопрос определения диагностических референсных уровней и интерпретации результатов лабо-

раторных тестов для оценки гормонального статуса во время беременности.

Уровень ТТГ первым реагирует на повышение активности ЩЖ во время беременности: происходит сдвиг уровня ТТГ вниз, при этом снижаются как нижний (примерно на 0,1–0,2 мЕд/л), так и верхний предел уровня материнского ТТГ (примерно на 0,5–1,0 мЕд/л) относительно стандартных границ ТТГ [31]. Наибольшее снижение уровня ТТГ в сыворотке наблюдается в течение I триместра (пик секреции ТТГ к 8-й неделе беременности) из-за непосредственной стимуляции плацентарным человеческим хорионическим гонадотропином (чХГ) рецептора ТТГ, тем самым напрямую увеличивается производство гормонов ЩЖ. В дальнейшем, по мере прогрессирования беременности, уровень ТТГ постепенно повышается и максимален в III триместре, но в целом остается ниже, чем у небеременных женщин [32]. Поскольку при многоплодной беременности концентрация чХГ выше, чем при одноплодной, то и снижение границ контрольного интервала для уровня ТТГ в данном случае значительно [31].

За последние два десятилетия опубликован целый ряд рекомендаций и руководств, касающихся аспектов диагностики и лечения заболеваний ЩЖ во время беременности и послеродового периода. Экспертами Американской тиреологической ассоциации (АТА) принято, что референсные интервалы для уровня ТТГ во время беременности должны быть сужены за счет верхнего показателя, и с 2011 г. во многих странах мира и у нас использовались триместр-специфические нормы уровня ТТГ. Отметим, что рекомендации АТА базировались на результатах 6 когортных исследований, проведенных в США и некоторых странах Европы, а также отдельно оговаривалось, что данные нормы предлагаются только для лабораторий, которые по каким-либо причинам не имеют собственных установленных норм. Рекомендуемые триместр-специфические референсные интервалы для ТТГ были следующими: I триместр 0,1–2,5 мЕд/л; II триместр 0,2–3 мЕд/л; III триместр 0,3–3 мЕд/л.

Европейские рекомендации по диагностике и лечению заболеваний ЩЖ во время беременности, вышедшие в 2012 г., демонстрируют согласие экспертного сообщества относительно снижения верхних границ триместр-специфических референсных диапазонов для уровня ТТГ у беременных [33]. Именно эти диапазоны используются по настоящее время отечественными клиницистами для оценки функции ЩЖ и как целевые при проведении беременным заместительной терапии при гипотиреозе. В 2017 г. вышли обновленные клинические рекомендации АТА, в которых подвергнуты пересмотру референсные значения ТТГ для беременных. Основанием для этого послужили скрининговые исследования последних лет, свидетельствующие, что для беременности в целом характерен относительно низкий уровень ТТГ прак-

тически у всех популяций, однако степень этого снижения значительно варьирует между различными расовыми и этническими группами. Необходимо также учитывать и различия в йодной обеспеченности. Исследования с участием беременных женщин в Азии, Индии и некоторых странах Европы продемонстрировали существенную географическую неоднородность в интенсивности падения уровня ТТГ в I триместре, выявив преобладание слабого снижения верхних значений [34–37]. Аналогичные данные получены по результатам исследований беременных в Корее — умеренное снижение ТТГ в I триместре на 0,5–1,0 мЕд/л [38]. Недавнее исследование, проведенное с участием 4800 беременных женщин в Китае, показало, что хотя сдвиг вниз в контрольном диапазоне ТТГ произошел на 7–12-й неделе, но верхний контрольный предел был несущественно снижен с 5,31 до 4,34 мЕд/л [35].

Большинством исследовательских групп признается ограниченная практическая значимость применяемых в настоящее время триместр-специфических диапазонов для ТТГ, поскольку они рассчитаны для популяций с адекватным потреблением йода, а в выборку включались женщины без носительства тиреоидных АТ. Становится очевидной актуальность проведения национальных исследований с целью установления популяционных референсных значений тиреоидных гормонов, учитывая потребление йода, наличие АТ к ткани ЩЖ и, согласно некоторым исследованиям, индекса массы тела.

Таким образом, учитывая накопленные данные и последние рекомендации АТА, в настоящее время идеальным вариантом является использование интервалов «нормы» ТТГ для беременных, определенных для конкретного региона (страны) с учетом этнических и географических особенностей. К сожалению, в России в настоящее время нет данных национальных популяционных исследований уровня ТТГ и базирующихся на них клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний ЩЖ во время беременности. В такой ситуации в клинических рекомендациях АТА специалистам предлагается использовать в качестве верхнего контрольного значения «нормы» уровень ТТГ 4 мЕд/л, который для большинства лабораторных анализов представляет собой уменьшенное верхнее популяционное значение ТТГ примерно на 0,5 мЕд/л.

Определение уровня T_4 во время беременности

Свободный T_4 — биологически активная часть общего T_4 , составляющая всего около 0,03%, а основной объем гормона связан с белками сыворотки, в первую очередь с тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ). Определение содержания св T_4 в преобладающем большинстве лабораторий осуществляется иммунометрическими методами, точность результатов которых зависит от множества факторов: разведения, температурного режима, буферного состава, аффинности АТ

и прочее [39]. Доступные в настоящее время иммунометрические методы определения тиреоидных гормонов по существу являются приблизительными и оценочными тестами (не дают точного указания концентрации гормона) и очень чувствительны к изменениям уровня связывающих белков [40]. Определение содержания свТ₄ во время беременности сопряжено с методическими сложностями, возникающими в результате происходящих в организме матери биохимических изменений [41]. Сыворотка беременных характеризуется более высокими концентрациями ТСГ, пик которого приходится примерно на 16-ю неделю беременности, неэстерифицированных жирных кислот и более низким уровнем альбумина по сравнению с показателями у небеременных женщин. Высокие концентрации ТСГ, как правило, приводят к более высоким значениям общего Т₄ и соответственно к закономерному, с методической точки зрения, занижению уровня свТ₄ [42]. В итоге у клиницистов возникает необходимость дифференциальной диагностики истинной гипотироксинемии беременных, при которой необходимо назначение заместительной терапии левотироксином натрия, и методически обусловленного занижения уровня свТ₄, не требующего никаких вмешательств. Поскольку во время беременности содержание свТ₄ в сыворотке крови подвергается значительным колебаниям, и имеет место широкая вариабельность между методиками измерения его уровня, интерпретация значений измерений свТ₄ требует применения диапазонов, специфичных как для конкретного метода, так и для триместров.

Широко обсуждается возможность использования новой технологии ВЭЖХ-МС/МС для разработки надежных и доказанных триместр-специфичных интервалов для тиреоидных гормонов во время беременности. Появление и развитие технологии ВЭЖХ-МС/МС обеспечивает высокую производительность, практически 100% специфичность, необходимую чувствительность по сравнению с методами иммуноанализа [43, 44]. В настоящее время технология МС/МС получает широкое распространение для рутинной диагностики в эндокринологических лабораториях, и прежде всего для определения основного спектра стероидов, а также их многочисленных метаболитов.

Субклинический гипотиреоз (СГ) во время беременности

Наблюдательные исследования, охватывающие более чем три последних десятилетия, свидетельствуют, что СГ статистически значимо повышает акушерский риск, частоту развития осложнений течения беременности и неблагоприятных исходов для ребенка, в первую очередь для его ЦНС [45]. При этом достоверно не подтверждено, что лечение субклинического гипотиреоза во время беременности левотироксином натрия улучшает когнитивные функции у ребенка. Это продемонстрировано в исследовании

CATS, в ходе которого проведен скрининг функции ЩЖ у 21 846 беременных женщин [46]. Совсем недавно проведенное в США проспективное 5-летнее исследование оценило результаты терапии субклинического гипотиреоза, выявленного впервые в I триместре беременности [47]. В общей сложности по итогам скрининга 97 288 беременных в исследование включено 677 женщин с СГ, определяемым как повышение уровня ТТГ более 4,0 мЕд/л при нормальном показателе концентрации свТ₄. Анализ «контрольной» точки — показателя IQ у детей в возрасте 5 лет — не выявил преимуществ лечения субклинического гипотиреоза во время беременности: терапия левотироксином натрия не привела к клинически значимому улучшению познавательных функций у детей в возрасте до 5 лет. Равно как не выявлено преимуществ терапии левотироксином натрия в отношении течения беременности и снижения риска акушерских осложнений. Интерес представляют отдельные результаты исследования, например, динамическая оценка показателей тиреоидных гормонов в I триместре — отмечена тенденция снижения содержания свТ₄ только при достижении уровня ТТГ — 4,8 мЕд/л и более.

При выявлении СГ у пытающейся зачать естественным путем женщины в отсутствие АТ к ЩЖ может быть рекомендована терапия низкими дозами левотироксина натрия (25—50 мкг) во избежание прогрессирования гипотиреоза в случае наступления беременности.

При выявлении СГ у женщины, планирующей экстракорпоральное оплодотворение, рекомендуется назначение левотироксина натрия для достижения уровня ТТГ менее 2,5 мЕд/л. Нет достаточных доказательств того, что терапия левотироксином натрия улучшает успех беременности после вспомогательных репродуктивных технологий у женщин — носителей АТ-ТПО без снижения функции ЩЖ. Вместе с тем назначение левотироксина натрия в данной ситуации может рассматриваться с учетом его потенциальных преимуществ по сравнению с его минимальным риском. В таких случаях 25—50 мкг левотироксина натрия является типичной начальной дозой.

Лечение

Имеющиеся данные подтверждают преимущества максимально ранней инициализации терапии. Поэтому при впервые выявленном во время беременности манифестном гипотиреозе необходимо оперативно назначить левотироксин натрия. Расчет дозы препарата для старта лечения определяется как 2,3 мкг на 1 кг массы тела в сутки с первым контролем уровня ТТГ через 2 нед. В дальнейшем для коррекции терапии контрольные определения уровня ТТГ следует выполнять каждые 4 нед всю первую половину беременности (до 16—20 нед беременности) и, по крайней мере, однократно в период с 26-й по 32-ю неделю. Целью терапии гипотиреоза является поддержание уровня ТТГ в

пределах триместр-специфических референсных интервалов (если они определены), а если это недоступно, то целесообразно поддерживать концентрацию ТТГ ниже 2,5 мЕд/л [31]. Не подтверждено, что достижение более низкого уровня ТТГ (менее 1,5 мЕд/л) ассоциировано с клинической выгодой подобной терапии [48]. Если женщина уже получает левотироксин натрия, его дозу необходимо увеличить на 30—50%.

При наличии повышенного риска развития гипотиреоза во время беременности рекомендуется только динамическое наблюдение, в частности, это относится к пациенткам с эутиреозом и носительством АТ к тканям ЩЖ или после хирургического лечения (резекции ЩЖ, гемитиреоидэктомии) или радиойодтерапии по поводу заболевания ЩЖ. Опираясь на выводы, сделанные на основе исследований методов лечения гипотиреоза во время беременности, можно рекомендовать мониторинг уровня ТТГ у этих женщин каждые 4 недели в течение первой половины беременности, в дальнейшем достаточным считают контроль уровня ТТГ в сроке 26—32 недели беременности [31, 49]. Поскольку не доказано, что терапия левотироксином натрия позволяет снизить риск преждевременных родов и самопроизвольного патологического прерывания беременности у носителей АТ беременных без нарушений функции ЩЖ, профилактическое лечение препаратами левотироксина натрия у данной группы не проводится [31].

Женщинам, которые получали терапию левотироксином натрия до беременности, после родов следует снизить дозу препарата до исходной с контролем ТТГ через 6 нед. Если прием левотироксина натрия впервые начат во время беременности (особенно, когда доза препарата ≤ 50 мкг/сут), то после родов лечение следует отменить с контролем ТТГ также через 6 нед [31]. Современная клиническая практика в основном фокусируется на предотвращении негативных последствий низких концентраций гормонов ЩЖ во время беременности. Вместе с тем данные исследований последних лет показали, что как низкие, так и высокие концентрации тиреоидных гормонов оказывают негативное влияние на развитие мозга плода и его морфологическое строение, а также тесно связаны с нервно-психическими расстройствами у детей и подростков [30, 50, 51].

В 2016 г. опубликованы результаты проспективного когортного популяционного исследования, встроеного в исследование Generation R Study (Роттердам, Нидерланды), в котором изучали ассоциацию функции ЩЖ у матери с IQ ребенка (оценивали с помощью невербальных тестов интеллекта) и морфологией мозга (оценивали посредством магнитно-резонансной томографии, МРТ) [30].

Данные уровня IQ получены от 3839 детей, а МРТ головного мозга проведена у 646 детей. Концентрация свТ₄ в сыворотке крови матери показала инвертированную U-образную связь с IQ и объемом серого

вещества головного мозга у ребенка. В равной степени как для низких, так и для высоких концентраций свТ₄ эта ассоциация соответствовала сокращению среднего уровня IQ на 1,4—3,8 балла. При этом уровень материнского ТТГ не ассоциировался со снижением уровня детского IQ или нарушениями морфологии мозга. Все ассоциации оставались сходными после исключения женщин с манифестным гипотиреозом и гипертиреозом. Установленная зависимость между уровнем свТ₄ матери и объемом коры мозга ребенка позволяет предполагать, что терапия левотироксином натрия во время беременности, которая часто инициируется у женщин с субклиническим гипотиреозом, может быть сопряжена с потенциальным риском неблагоприятных результатов развития нервной системы ребенка, в случае, когда целью лечения является поддержание уровня свТ₄ на верхней границе нормы.

Микронутриенты и аутоиммунный тиреоидит

Представляется целесообразным рассмотреть отдельно вопрос о назначении микронутриентов пациентам с АИТ. Йод в физиологической дозе (около 200 мкг/сут) не способен индуцировать развитие гипотиреоза и не оказывает отрицательного влияния на функцию ЩЖ при уже существующем гипотиреозе, вызванном АИТ. При наличии АТ к ЩЖ и в отсутствие снижения ее функции рекомендовано назначение препаратов йода на весь период беременности и лактации [52]. При назначении большим АИТ препаратов, содержащих йод в фармакологических дозах (более 1 мг/сут), следует помнить о возможном риске манифестации гипотиреоза (или повышении потребности в тиреоидных гормонах при субклиническом и манифестном гипотиреозе) и контролировать функцию ЩЖ. В настоящее время ведутся дискуссии о положительном влиянии селена, однако в соответствии с рекомендациями АТА 2017 г. назначение препаратов селена беременным с высокими титрами АТ-ТПО не рекомендуется [31]. Необходимы дальнейшие исследования по данной теме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы диагностики и лечения гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста определяется высокой частотой бесплодия, акушерских и перинатальных осложнений, поскольку важную роль играет сниженная функция щитовидной железы. У беременной женщины с гипотиреозом имеется повышенный риск развития акушерских осложнений: внутриутробной гибели плода, гипертонии, отслойки плаценты, перинатальных осложнений. Терапия тиреоидными гормонами значительно улучшает результат беременности. Гипотиреоз у беременных — это абсолютное показание к назначению заместительной терапии из расчетной дозы 2,3 мкг на

1 кг массы тела в сутки. Если женщина с компенсированным гипотиреозом планирует беременность, дозу левотироксина натрия необходимо увеличить сразу после ее наступления на 25—30%. В дальнейшем контроль адекватности терапии осуществляется по уровню тиреотропного гормона, который необходимо осуществлять каждые 6—8 нед.

Дискутабельной остается тактика ведения субклинического гипотиреоза и назначение заместительной терапии. Основываясь на мнении большинства экспертов, учитывая наличие доказанных потенциальных рисков для матери и плода, рекомендуется начинать заместительную терапию левотироксином натрия при субклиническом повышении уровня тиреотропного гормона на фоне наличия повышенного титра антител к щитовидной железе.

Согласно последним представлениям, верхние триместр-специфичные пороговые значения для тиреотропного гормона могут быть повышены и допустимо использовать уровень тиреотропного гормона — 4 мЕд/л.

Поскольку географические и этнические различия в популяции оказывают влияние на уровень тиреотропного гормона у беременных, это должно учитываться при разработке референсных интервалов наряду с уровнем потребления йода и носительством антител к ткани щитовидной железы с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с tandemной масс-спектрометрией.

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа при подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке гранта РФ №17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Negro R, Stagnaro-Green A. Clinical aspects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid screening in pregnancy. *Endocrine Practice*. 2014;21:1-34. <https://doi.org/10.4158/EP13350.RA>
- Moreno-Reyes R, Glinoe D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98:3694-3701. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2149>
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(8):549-555. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410801>
- Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Järvelin MR, Suvanto-Luukkonen E. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(3):772-779. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1520>
- Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(10):3234-3241. <https://doi.org/10.5812/ijem.19378>
- Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schietecatte J, Tournaye H, Haentjens P, Poppe K. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid*. 2013;23(8):1022-1028. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0562>
- Glinoe D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1994;79(1):197-204. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.1.8027226>
- Johns LE, Ferguson KK, McElrath TF, Mukherjee B, Seely EW, Meeker JD. Longitudinal profiles of thyroid hormone parameters in pregnancy and associations with preterm birth. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169542>
- Korevaar TI, Steegers EA, Pop VJ, Broeren MA, Chaker L, de Rijke YB, Jaddoe VW, Medici M, Visser TJ, Tiemeier H, Peeters RP. Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to human chorionic gonadotropin: two population-based prospective cohort studies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(1):69-77. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2942>
- Belniak E, Stelmasiak Z, Papuc E. Multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2007;41(3):259-266.
- Francesco L, Aldo P. Autoimmune Hypothyroidism. *Autoimmune Diseases in Endocrinology*. 2007;2:137-176.
- Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. Best Practice and Research. *Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004;18(2):167-181. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.03.007>
- Фадеев В.В., Лесникова С.В., Мельниченко Г.А. Функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин в условиях легкого йодного дефицита: объединенные данные Московского исследования. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2003;1(2):17-31. Fadeev VV, Lesnikova SV, Mel'nichenko GA. Functional state of the thyroid gland in pregnant women in conditions of mild iodine deficiency: combined data of the Moscow study. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2003;1(2):17-31. (In Russ.).
- Калинин А.П., Потемкина Е.Е., Пешева В.Н. Иммунологические аспекты аутоиммунного тиреоидита. *Проблемы эндокринологии*. 1994;1:56-58. Kalinin AP, Potemkina EE, Pesheva VN. Immunological aspects of autoimmune thyroiditis. *Problemy endokrinologii*. 1994;1:56-58. (In Russ.).

15. Моргунов Л.Ю. Влияние отдельных внутренних болезней на течение аутоиммунного тиреоидита: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2005.
Morgunov LYu. Vliyaniye otdel'nykh vnutrennih boleznej na techenie autoimmunnogo tireoidita: Dis. ... kand. med. nauk. M. 2005. (In Russ.).
16. Перминова С.Г. Гипотиреоз и нарушения репродуктивной функции женщины. *Гинекология*. 2006;8(1):21-26.
Perminova SG. Hypothyroidism and reproductive disorders of women. *Gynecologiya*. 2006;8(1):21-26. (In Russ.).
17. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994) National Health and Nutrition Survey (NHANESM). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(2):486-488.
<https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
18. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. Best Practice and Research. *Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2005;19(1):1-15.
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.11.003>
19. Karanikas G, Schuetz M, Wahl K, Paul M, Kontur S, Pietschmann P, Kletter K, Dudczak R, Willheim M. Relation of anti-TPO auto-antibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. *Clinical Endocrinology*. 2005;63(2):191-196.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02324.x>
20. Chistiakov D. Immunogenetics of Hashimoto's Thyroiditis. *Journal of Autoimmune Diseases*. 2005;2:15762980.
<https://doi.org/10.1186/1740-2557-2-1>
21. Zantut-Wittmann D, Boechat LH, Pinto GA, da Silva Trevisan MA, Vassallo J. Autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases have different patterns of cellular HLA class II expression. São Paulo Medical Journal. *Revista Paulista de Medicina*. 1999;117(4):161-164.
22. Medici M, Porcu E, Pistis G, Teumer A, Brown SJ, Jensen RA, Rawal R, Roef GL, Plantinga TS, Vermeulen SH, Lahti J, Simmonds MJ, Husemoen LL, Freathy RM, Shields BM, Pietzner D, Nagy R, Broer L, Chaker L, Korevaar TI, Plia MG, Sala C, Völcker U, Richards JB, Sweep FC, Gieger C, Corre T, Kajantie E, Thuesen B, Taes YE, Visser WE, Hattersley AT, Kratzsch J, Hamilton A, Li W, Homuth G, Lobina M, Mariotti S, Soranzo N, Cocca M, Nauck M, Spielhagen C, Ross A, Arnold A, van de Bunt M, Liyanarachchi S, Heier M, Grabe HJ, Masciullo C, Galesloot TE, Lim EM, Reischl E, Leedman PJ, Lai S, Delitala A, Bremner AP, Philips DI, Beilby JP, Mulas A, Vocale M, Abecasis G, Forsen T, James A, Widen E, Hui J, Prokisch H, Rietzschel EE, Palotie A, Feddema P, Fletcher SJ, Schramm K, Rotter JI, Kluttig A, Radke D, Traglia M, Surdulescu GL, He H, Franklyn JA, Tiller D, Vaidya B, de Meyer T, Jørgensen T, Eriksson JG, O'Leary PC, Wichmann E, Hermus AR, Psaty BM, Ittermann T, Hofman A, Bosi E, Schlessinger D, Wallaschofski H, Pirastu N, Aulchenko YS, de la Chapelle A, Netea-Maier RT, Gough SC, Meyer Zu Schwabedissen H, Frayling TM, Kaufman JM, Linneberg A, Rääkkönen K, Smit JW, Kiemeny LA, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Walsh JP, Meisinger C, den Heijer M, Visser TJ, Spector TD, Wilson SG, Völzke H, Cappola A, Toniolo D, Sanna S, Naitza S, Peeters RP. Identification of novel genetic loci associated with thyroid peroxidase antibodies and clinical thyroid disease. *PLoS Genet*. 2014;10(2):e1004123.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004123>
23. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(2):705-708.
<https://doi.org/10.1073/pnas.93.2.705>
24. O'Donoghue K, Chan J, de la Fuente J, Kennea N, Sandison A, Anderson JR, Roberts IA, Fisk NM. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. *The Lancet*. 2004;364(9429):179-182.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16631-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16631-2)
25. O'Donoghue K, Sultan HA, Al-Allaf FA, Anderson JR, Wyatt-Ashmead J, Fisk NM. Microchimeric fetal cells cluster at sites of tissue injury in lung decades after pregnancy. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008;16(3):382-390.
[https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60600-1](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60600-1)
26. Miech RP. The role of fetal microchimerism in autoimmune disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2010;3(2):164-168.
27. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2013;1(3):228-237.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70109-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70109-8)
28. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin: thyroid disease in pregnancy. Number 37, August 2002. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2002;79:171-180.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000462945.27539.93>
29. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;21(9):CD011263.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011263.pub2>
30. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, Steegers EA, Visser TJ, White T, Tiemeier H, Peeters RP. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2016;4(1):35-43.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00327-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00327-7)
31. Alexander E, Pearce E, Brent G, Brown R, Chen H, Dosiou C, Grobman W, Laurberg P, Lazarus J, Mandel S, Peeters R, 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>
32. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR, Guidelines Committee. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:3-126.
<https://doi.org/10.1089/105072503321086962>
33. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(8):2543-2565.
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-2803>
34. Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM, Jin XY, Lin LX, Sun YN, Chen ZP. Trimester- and method- specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clinical Endocrinology*. 2011;74:262-269.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03910.x>
35. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, Li C, Xu B, Bi L, Meng T, Du J, Zhang S, Gao Z, Zhang X, Yang L, Fan C, Teng W. 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? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(1):73-79.
<https://doi.org/10.1210/jc.2013-1674>
36. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, Singh S. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG*. 2008;115:602-660.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01673.x>
37. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Ross HA,

- Hooijkaas H, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe VW, Vissers TJ, Steegers EA, Medici M, Peeters RP. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98:4382-4390. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2855>
38. Moon HW, Chung HJ, Park CM, Hur M, Yun YM. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women. *Annals of Laboratory Medicine*. 2015;35(2):198-204. <https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.2.198>
39. Мельниченко Г.А., Рыбакова А.А. Как оценивать функциональное состояние щитовидной железы и что делать в ситуации, когда тесты оказываются неадекватными? *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2018;14(2):86-91. Melnichenko GA, Rybakova AA. How to assess functional state of thyroid gland, and what should we do in situation when thyroid function tests are inadequate? *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2018;14(2):86-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/ket9671>
40. Toft AD, Beckett GJ. Measuring serum thyrotropin and thyroid hormone and assessing thyroid hormone transport. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. 2005; 9:329-344.
41. Anckaert E, Poppe K, Van Uytvanghe K, Schiettecatte J, Foulon W, Thienpont LM. FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations. *Clinica Chimica Acta*. 2010; 411(17-18):1348-1353. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.05.032>
42. Toft AD, Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P, Magnusson B. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinologica*. 1982;101:531. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1010531>
43. Kahric-Janjic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid*. 2007;17(1):303-311. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.0303>
44. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, Nelson JC, Ronin C, Ross HA, Thijssen JH, Toussaint B; IFCC Working Group on Standardization of Thyroid Function Tests. Report of the IFCC Working Group for standardization of thyroid function tests; part 2: free thyroxine and free triiodothyronine. *Clinical Chemistry*. 2010;56(6):912-920. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.140194>
45. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;119:315-320. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318240de6a>
46. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(6):493-501. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106104>
47. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, Reddy UM, Wapner RJ, Thorp JM Jr, Saade G, Tita AT, Rouse DJ, Sibai B, Iams JD, Mercer BM, Tolosa J, Caritis SN, VanDorsten JP; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(9):815-825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606205>
48. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95:3234-3241. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0013>
49. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(3):241-249. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040079>
50. Stagnaro-Green A, Rovet J. Pregnancy: maternal thyroid function in pregnancy — a tale of two tails. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12:10-11. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.212>
51. Andersen SL, Laurberg P, Wu CS, Olsen J. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nationwide cohort study. *BJOG*. 2014;121(11):1365-1374. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12681>
52. Трошина Е.А. Йододефицитные заболевания и беременность. Современные аспекты профилактики. *Трудный пациент*. 2012; 10(8-9):16-20. Troshina EA. Iodine deficiency disorders and pregnancy. Contemporary aspects of prevention. *Trudnyj pacient*. 2012;10(8-9):16-20. (In Russ.).

Поступила 03.08.19

Received 03.08.19

Принята к печати 31.09.19

Accepted 31.09.19