

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННОЙ, КАК ПАРАМЕТР ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

LABORATORY DIAGNOSTICS OF THE THYROID STATUS OF A PREGNANT WOMAN AS A PARAMETER OF THYROID PATHOLOGY

O. Vinogradova
F. Rakhmatullov
M. Ostanin
O. Levashova

Summary. This article discusses laboratory diagnostics of the thyroid status of a pregnant woman with further detection of thyroid pathology for the purpose of timely hormonal correction. To diagnose thyroid function in women during pregnancy, the serum levels of TSH, free thyroxine (svT4) and antibodies to TPO were determined. Evaluation of thyroid status was determined by enzyme immunoassay. The revealed pathology of the thyroid gland in pregnant women was evaluated: subclinical hypothyroidism, gestational hypothyroidism and manifest hypothyroidism were revealed.

The urgency of the problem of diagnosis and treatment of hypothyroidism in women of reproductive age is determined by the high frequency of obstetric and perinatal complications, since a decrease in thyroid function plays an important role. Thyroid hormone therapy significantly improves both the course of pregnancy itself and its outcomes. Since the carriage of antibodies to TPO is a factor that reduces the normal functional reaction of the thyroid gland, necessary for the adequate development of pregnancy, in any disorders of reproductive function (miscarriage, infertility), timely assessment of thyroid function and determination of antibodies to TPO is necessary, and the onset of pregnancy in women with thyroid pathology requires adequate hormone therapy.

Keywords: pregnancy, thyroid dysfunction, pregnancy outcomes, autoimmune processes, thyroid hormones.

Виноградова Ольга Павловна

Д.м.н., Пензенский институт усовершенствования
врачей — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава
России
Пенза

Рахматуллов Фагим Косымович

Д.м.н., Медицинский институт ПГУ
Пенза
pgu-vb2004@mail.ru

Останин Максим Александрович

Врач акушер-гинеколог, соискатель, Пензенский
институт усовершенствования врачей-филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО РФ; ГБУЗ «Пензенский городской
родильный дом»
Пенза

mr.ostanin.maksim@mail.ru

Левашова Ольга Анатольевна

К.б.н., доцент, Пензенский государственный
университет
Пенза

olga.lewashova@yandex.ru

Аннотация. В данной статье рассматривается лабораторная диагностика тиреоидного статуса беременной с дальнейшим выявлением тиреоидной патологии с целью своевременной гормональной коррекции. Для диагностики функции щитовидной железы у женщин в период беременности проводилось определение в сыворотки крови уровня ТТГ, свободного тироксина (свТ4) и антитела к ТПО. Оценки тиреоидного статуса определялась методом иммуноферментного анализа. Была проведена оценка выявленной патологии щитовидной железы у беременных: выявлены субклинический гипотиреоз, гестационный гипотиреоз и манифестный гипотиреоз.

Актуальность проблемы диагностики и лечения гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста определяется высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений, так как важную роль играет снижение функции щитовидной железы. Терапия гормонами щитовидной железы значительно улучшает как протекание самой беременности, так и ее исходы. Поскольку носительство антител к ТПО является фактором, снижающим нормальную функциональную реакцию щитовидной железы, необходимую для адекватного развития беременности, при любых нарушениях репродуктивной функции (невынашивание беременности, бесплодие), необходима своевременная оценка функции щитовидной железы и определения антител к ТПО, а наступление беременности у женщин с тиреоидной патологией требует адекватной гормональной терапии.

Ключевые слова: беременности, дисфункция щитовидной железы, исходы беременности, аутоиммунные процессы, тиреоидные гормоны.

Введение

Гормональный статус роли щитовидной железы обладает колоссальной ценностью как при наступлении и благоприятном течении самой беременности, так и для внутриутробного развития плода. Многочисленные обзоры литературы показали, что даже субклиническое расстройство щитовидной железы во время вынашивания беременности имеет ассоциативное значение, а зачастую и неудачный исход как для матери, так и для плода. Основная роль в процессе дисфункции щитовидной железы свойственна первичному гипотиреозу в итоге аутоиммунного тиреоидита. Невзирая на многочисленные приобретенные успехи, достигнутые в результате проработки патогенеза дисфункции щитовидной железы и колоссальные достижения лабораторной диагностики для подтверждения данных состояний, в настоящий момент проблемы дисфункции щитовидной железы остаются более чем актуальными и требующими более тщательной диагностики как на этапе планирования беременности, так и после ее наступления. Недостаточно выявлена значимость такого рода параметров аутоиммунной патологии, как антитела к йодглобулину и тиреоидной пероксидазе в развитие гипотиреоза, влекущих за собой как акушерские трудности в процессе вынашивания беременности, так и негативное формирование психических и неврологических дефектов у плода.

Поставленная задача (цель)

Анализ пациенток с нормальной беременностью без патологии щитовидной железы в анамнезе для выявления патологии тиреоидного статуса с целью своевременной коррекции и достижением благоприятных исходов беременности.

Актуальность

Влияние дефицита йода на интеллектуальные способности человека является одним из основных аргументов в пользу реализации стратегий предупреждения йододефицита в странах, где йододефицитные состояния являются национальной проблемой [3].

Вопрос связи аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ) с недостатком репродуктивной роли в настоящий момент становится актуальным и заслуживает все сильнее тщательной диагностики. Эмпирические и клинические разборы многих авторов по данному вопросу доказывают, что отсутствие нормального функционирования щитовидной железы приводит к опасным осложнениям беременности: бесплодие, невынашивание беременности, спонтанному аборт, мертворождению и формированию пороков онтогенеза [5].

Для распознавания аутоиммунных расстройств щитовидной железы актуально исследовать антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), поскольку изолированное наличие антител к тиреоглобулину встречается гораздо редко, но в то же время имеет дифференциально-диагностическую ценность.

Распространенный феномен является определение антител-ТПО, но в то же время не всегда имеющий патогномоничную ценность. В 50–60% случаев обладание антителами к тиреоидной пероксидазе влечет за собой развитие тиреоидита в послеродовом периоде [1].

Эндокринологическое общество США (2014 года), согласно клиническим рекомендациям, предложило назначать симптоматическую гормональную терапию при минимальной тиреоидной недостаточности независимо от того, определяется ли у беременной антитела к тиреоидной пероксидазе или нет. Однако в текущий период нет четкой доказательной базы по положительному импакту викарной терапии при недостатке признаков аутоиммунного подавления щитовидной железы, в частности обладания антителами к тиреоидной пероксидазе [9].

Следовательно, можно прийти к выводу, что в целях практического здравоохранения актуальность вопроса патологии щитовидной железы у беременных не вызывает сомнений, в последнее десятилетие наблюдается активное развитие нового раздела эндокринологии — проблемы функционирования щитовидной железы при беременности в норме и при патологии [2].

Материалы и методы

Обследовано 105 беременных (в возрасте 23,1 ± 6,2 года) в I–III триместрах беременности. Вся группа наблюдения прошла предварительное анкетирование с дальнейшим распределением их на группы. Группы были разделены по триместрам беременности. Разделение по возрасту и ИМТ по группам не проводилось.

Критерии включения в исследование стали: беременные женщины (первая явка в женскую консультацию до 12 недель беременности), самопроизвольное наступление беременности, отсутствие эндокринной до беременности, подписанное добровольное информированное согласие на проведение исследования. Также были представлены критерии исключения: беременность двумя или более плодами; беременность, наступившая после ЭКО; наличие расстройства щитовидной железы до беременности.

Для диагностирования деятельности щитовидной железы у беременных осуществлялось обнаружение

Таблица 1. Состав выявленной патологии щитовидной железы беременных из исследуемых групп.

	Триместры	Абсолютные числа (%)
Субклинический гипотиреоз	I — 10 (43,4%)	23 (21,9%)
	II — 6 (26,2%)	
	III — 7 (30,4%)	
Гестационный гипотиреоз	I — 3 (20,0%)	15 (14,2%)
	II — 5 (33,4%)	
	III — 7 (46,6%)	
Манифестный гипотиреоз	I — 7 (58,3%)	12 (11,4%)
	II — 5 (41,7%)	

в сыворотки крови уровня тиреотропного гормона, свободного тироксина (свТ4) и антитела к тиреоидной пероксидазе. Разбор тиреоидного статуса определялся методом иммуноферментного анализа.

Проведенный анализ патологии щитовидной железы у беременных определил: гестационный гипотиреоз, манифестный гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, а в дополнение был определен уровень антитела к тиреопероксидазе для возможного дальнейшего диагностирования аутоиммунного тиреоидита.

Для статистической обработки использовался пакет прикладного программного обеспечения "Stat Soft Statistica Basic Academic for Windows 13". Данные представляли в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD).

Результаты обследования

По итогам проведенного анализа у 63 (60,0%) беременных показатели ТТГ находились в долях референсных значений, предложенных для 1-го триместра беременности — 0,1–2,5 мМЕ/л. Ординар высшей границы референсного интервала тиреоидного гормона (2,5 мМЕ/л) определился у 32 (30,4% $p=0,02$) беременных, среди которых у 10 (9,5% $p=0,13$) уровень тиреотропного гормона был выше 4,0 мМЕ/л при нормальном уровне свТ4, что явилось лабораторным критерием субклинического гипотиреоза.

У 3 (20,0%) исследуемых выявлен гестационный гипотиреоз с уровнем тиреоидного гормона менее 0,1 мМЕ/мл ввиду одновременного повышенного уровня свободного тироксина с отсутствием повышенного уровня антител к рецепторам ТТГ. У 7 исследуемых (58,3% $p=0,01$) выявлен манифестный гипотиреоз с критериями уровня тиреотропного гормона, превышающего 2,5 мМЕ/мл при показателе свободного тироксина ниже нормы.

У 50 (47,6%) беременных показатели тиреотропного гормона ориентированы в пределах референсных ве-

личин, указанных для 2-го триместра беременности — 0,3–2,8 мМЕ/л. Увеличенный уровень тиреотропного гормона выше верхней границы референсного интервала (3,7 мМЕ/л) определился у 6 (26,2% $p=0,17$) женщин, 5 исследуемых (33,4%) имели критерии гестационного гипотиреоза и трое (25,5% $p=0,19$) имели уровень ТТГ более 10,0 мМЕ/мл и выше и нормальный уровень свободного тироксина (свТ4–9,6–17,0 пмоль/л или >17 пмоль/л), свидетельствующее о наличии манифестного гипотиреоза.

У 93 (26,6%) беременных индекс тиреотропного гормона находился в рамках референсных концепций, рекомендованных для 3-го триместра беременности — 0,4–3,5 мМЕ/л. Увеличенное значение уровня тиреотропного гормона выше интервала референсного значения (3,7 мМЕ/л) определилось у 7 (30,4% $p=0,28$) беременных, у 7 (46,6% $p=0,43$) беременных ТТГ был снижен (ниже 0,1 мМЕ/л), но был повышен свободный тироксин. Манифестного гипотиреоза в третьем триместре выявлено не было (таблица 1).

Выявляемость патологии щитовидной железы во II и III триместрах присутствует, что дает право их дообследования и направлять на консультацию к эндокринологу.

Помимо выявления уровней ТТГ и свТ4 в свою очередь было проведено выявление антител к тиреоидной пероксидазе.

Тиреоидная пероксидаза (ТПО) является центральным ферментом в биосинтезе тиреоидных гормонов, являясь сиккативом в реакциях йодирования остатков тирозина в тиреоглобулинах (ТГ) и окислительного связывания моно- и дийодтирозинов с формированием трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4).

Тиреоидная пероксидаза была идентифицирована как конечный антигенный компонент микросом, являясь собой гликопротеин и одним из основных антигенов в развитии аутоиммунных расстройств щито-

видной железы. Определяется, что аутоиммунная патология щитовидной железы развивается в результате как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) считаются наиболее восприимчивым тестом в лабораторной диагностике аутоиммунных патологий щитовидной железы. АТ-ТПО принадлежат к поликлональным аутоантителам, главным образом подклассов IgG1 и IgG4, которые вырабатываются В-лимфоцитами, пропитывающие щитовидную железу. Этот тип антител вызывает деструкцию мембран клеток щитовидной железы, что влечет за собой дисфункцию щитовидной железы с формированием тиреотоксикоза и/или гипотиреоза [4].

Повышенный уровень антител к тиреоидной пероксидазе свидетельствует о вероятных патологиях: тиреоидит Хашимото; болезнь Перри (болезнь Грейвса); аутоиммунный тиреоидит; токсический узловой зоб; тиреоидит де Кервена (гранулематозный тиреоидит); послеродовое расстройство функции щитовидной железы; идиопатический (с неопределенным предлогом возникновения) гипотиреоз; умеренно повышенные уровни АТ-ТПО могут быть определены у пациентов с аутоиммунными патологиями, не связанными с щитовидной железой, в том числе системную красную волчанку, сахарный диабет 1-го типа, хронический эрозивный синовит с системным поражением внутренних органов, болезнь Аддисона и мегалобластную анемию (В₁₂-дефицитная анемия или болезнь Аддисона-Бирмера); а также может встречаться у 7–10% людей с идеальным здоровьем [6].

Из данного лабораторного анализа видно, что 12 беременным (11,4% $p=0,03$) с манифестным гипотиреозом и 23 беременным (21,9% $p=0,07$) с субклиническим гипотиреозом при значении тиреотропного гориона от 4,0 до 10,0 мКМЕ/мл с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе было рекомендовано повторное консультирование у эндокринолога с последующим назначением полной заместительной терапии.

Обсуждение

Тиреотропный гормон в эту пору играет центральное место в скрининге и обследовании на заболевание щитовидной железы. Текущая деловая общепринятая норма референтных величин ТТГ (0,1–3,5 мКМЕ/мл) в настоящий момент начало серьезно проявляться, все чаще встречаясь в публикациях значений высоко нормального показателя ТТГ. Соответственно, использование общепринятых значений уровня ТТГ приводило к гипердиагностике латентного гипотиреоза [7].

Тактика ведения при впервые выявленном манифестном гипотиреозе общепринята и заключается в назначении гормональной терапии. При этом до настоящего времени нет четких рекомендаций по тактике ведения беременных с субклиническим гипотиреозом.

Российские протоколы рекомендуют всем женщинам определять ТТГ и свТ4 уже на этапе прегравидарной подготовки. Беременным рекомендовано исследование уровня ТТГ однократно при 1-м посещении. У женщин с нарушениями менструального цикла и/или фертильности помимо базового исследования ТТГ и свТ4 необходимо определение уровня АТ-ТПО [8].

Можно задуматься, что раннее диагностирование и соответствующее гормональное лечение манифестного и гестационного атиреоза, смогут повысить вероятность благополучного достижения беременности и рождения здорового ребенка. Заблаговременная экспресс-диагностика и лечение латентного атиреоза, особенно на фоне носительства АТ-ТПО, по-видимому, также демонстрирует благоприятное взаимовлияние. Независимо от того, что количество рандомизированных исследований ограничено, что по этическим и моральным соображениям вполне вероятно при любой патологии, координированной при беременности, в большинстве стран мира, в том числе и в России, оценка тиреоидного статуса рекомендуется всем женщинам как на ступени подготовки к беременности, так и на первоначальных сроках беременности [4].

Апофеоз

Злободневная сложность диагностики и терапия гипотиреоза репродуктивного возраста женщин ориентируется внушительной встречаемостью пренатальных и акушерских проблем, так как главную функцию играет уровень снижения функционирования щитовидной железы. Беременные с дисфункциональным расстройством щитовидной железы обладают увеличенным риском анагенеза акушерских осложнений: артериальной гипертензии, отслойки нормально расположенной плаценты, габитуальной гибели плода, пренатальных усугублений. Применение гормональной терапии для корректировки функции щитовидной железы существенно улучшает как протекание самой беременности, так и ее исходы.

Потому как наличие антител к тиреоидной пероксидазе является фактором, уменьшающий нормальную функциональную реакцию щитовидной железы, при любых недостатках репродуктивной функции (невывнашивание беременности, бесплодие), требуется своевременная критическая оценка функционирования щитовидной железы и определение антител к ТПО, а планируемая беременность у женщин с тиреоидной

патологией нуждается в адекватной гормональной терапии.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing: *The study did not have sponsorship.*

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest: *All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьева Л.В., Доскина Е.В. Подготовка к тестовому контролю по программе «Московский врач». Заболевания щитовидной железы: щитовидная железа и беременность (гипотиреоз, тиреотоксикоз), амиодарониндуцированные тиреопатии. // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2022. — С. 103–108.
2. Лощенко М.А., Супрун С.В., Морозова О.Н., Ларина Т.Н., Кудряшова О.С., Белова Н.В. Оценка функционального состояния щитовидной железы у беременных женщин Приамурья. // Бюллетень. Выпуск № 61. 2016. — С. 23–27.
3. Матейкович Е.А., Чернова А.Л., Шевлюкова Т.П., Суханов А.А. Исходы беременности и заболевания щитовидной железы: оценка риска преждевременных родов. // Медицинский совет. — 2022. — С. 130–135.
4. Мельниченко Г.А., Рыбакова А.А. Как оценивать функциональное состояние щитовидной железы и что делать в ситуации, когда тесты оказываются неадекватными? // Клиническая и экспериментальная тиреологика. 2018. 14(2): — С. 86–91.
5. Платонова Н.М., Маколина Н.П., Рыбакова А.А., Член-корр. ран, д.м.н., проф. Трошина Е.А. Аутоиммунный тиреоидит и беременность: изменения в современных лечебно-диагностических парадигмах. // Проблемы репродукции 2020. Т. 26, № 1. — С. 29–38.
6. Краилова Г.Т., Дордий Е.А., Умбетярова Л.Б., Аскарлова З.А., Аблайханова Н.Т. Влияние гормонов тиреоидной системы на функциональную активность репродуктивной системы. // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2022. — С. 18–24.
7. Alexander E, Pearce E, Brent G, Brown R, Chen H, Dosiou C, Qrobman W, Laurberg P, Lazarus J, Mandel S, Peeters R, Sullivan S. Guidelines of the american thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *thyroid*. 2017;27(3): P. 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
8. Johns Le, Ferguson K.K., Mcelrath T.F., Mukherjee B, Seely EW, Meeker J.D., Longitudinal profiles of thyroid hormone parameters in pregnancy and associations with preterm birth. *plos one*. 2017; 12(1): e0169542.9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169542>
9. Maraka S., Ospina N.M., De usaza A.E.E., Erwin P.J. Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Thyroid*. 2016; 26 (4): P. 580–590. <https://doi:10.1089/thy2015.d418>

© Виноградова Ольга Павловна, Рахматуллов Фагим Косымович (rgu-vb2004@mail.ru),

Останин Максим Александрович (mr.ostanin.maksim@mail.ru), Левашова Ольга Анатольевна (olga.lewashowa@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»