

**ТРАНЗИТОРНАЯ ГИПОТИРЕОТРОПИНЕМИЯ БЕРЕМЕННЫХ КАК ВАРИАНТ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ**

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2019.6.68.432](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.6.68.432)

Якубова Е.Г.

кандидат мед. наук, доцент кафедры акушерства,
гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики
ИИПР ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава РФ;
врач-эндокринолог ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмень.

Кукарская И.И.

доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства,
гинекологии и реаниматологии с курсом лабораторной диагностики
ИИПР ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава РФ
главный врач ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмень;
главный акушер-гинеколог Тюменской области.

Кафедра акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики
ИИПР ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава РФ, ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмень

TRANSIENT HYPOTHYREOTROPINEMIA AS A VARIANT OF PHYSIOLOGICAL STATE

Yakubova E.G.

*Candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Obstetrics,
gynecology and resuscitation with a course of clinical-laboratory diagnostics
of Institute of CPD of the Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
Endocrinologist "Perinatal Center" Tyumen.*

Kukarskaya I.I.

*Dr. med. sci., Professor of the Department of Obstetrics,
Gynecology and Resuscitation with a course of laboratory diagnostics
of Institute of CPD of the Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the RF;
Chief Doctor of the State Healthcare Institution "Perinatal Center", Tyumen;
chief obstetrician-gynecologist of the Tyumen region.*

*Department of Obstetrics, gynecology and resuscitation with a course of clinical-laboratory diagnostics of
Institute of CPD of the Federal State Budgetary Institution of Higher Education "TyumGMU" of the Ministry of
Health of the RF, State Budgetary Institution of Health Care "Perinatal Center", Tyumen*

АННОТАЦИЯ

Цель исследования: Оценить причину низкого уровня тиреотропного гормона в первые 12 недель беременности. Соответствует ли это состояние синдрому тиреотоксикоза.

Материалы и методы: проспективное когортное исследование включало 92 беременные женщины с установленным диагнозом «тиреотоксикоз», при отсутствии зоба и имеющим высокий титр антител к тиропероксидазе. Беременных женщин разделили на две группы: с субклиническим тиреотоксикозом (n=54) и явным манифестным тиреотоксикозом (n=38). В первой группе, на фоне низкого уровня тиреотропного гормона клинические проявления заболевания полностью отсутствовали. Во второй группе у беременных наблюдались клинические симптомы тиреотоксикоза. Беременных первой группы, с субклиническим тиреотоксикозом, разделили на две равные подгруппы: в одной отменили калия йодид, в другой подгруппе продолжили принимать калия йодид, согласно стандартам назначения препаратов во время беременности. На фоне прекращения приема калия йодида наблюдалась выраженное снижение уровня свободного тироксина сыворотки крови с относительно низким показателем ТТГ, в то время, как у беременных, которые продолжали прием калия йодида, показатели тиреоидного статуса оставались в пределах референтного диапазона.

Обсуждение: Гормон ХГЧ в период беременности является слабым аналогом ТТГ и способен выполнять функцию последнего. ХГЧ прогрессивно увеличивается в первые 12 недель беременности, при этом ТТГ может иметь показатели близкие к нулю. Эта лабораторная ситуация не может расцениваться как субклинический тиреотоксикоз, а должна трактоваться как транзиторная гипотиреотропинемия, что является вариантом физиологического состояния у беременных.

Заключение: отмена калия йодида на фоне гипотиреотропинемии беременных является тактической ошибкой. В данной ситуации следует продолжить профилактику йодного дефицита, согласно установленным стандартам назначения лекарственных препаратов беременным.

ANNOTATION

Objective: To assess the cause of low thyroid-stimulating hormone levels in the first 12 weeks of pregnancy. Does this condition correspond to thyrotoxicosis syndrome?

Material and methods: A prospective cohort study included 92 pregnant women with a diagnosis of thyrotoxicosis, in the absence of goiter and with a high titer of antibodies to thyroperoxidase. Pregnant women were divided into two groups: with subclinical thyrotoxicosis (n = 54) and overt manifest thyrotoxicosis (n = 38).

In the first group, against the background of a low level of thyroid-stimulating hormone, the clinical manifestations of the disease were completely absent. In the second group, pregnant women showed clinical symptoms of thyrotoxicosis. Pregnant women of the first group, with subclinical thyrotoxicosis, were divided into two equal subgroups: in one potassium iodide was canceled, in the other subgroup they continued to take potassium iodide, according to the standards for prescribing drugs during pregnancy. Against the background of discontinuation of potassium iodide, there was a pronounced decrease in the level of free serum thyroxine with a relatively low TSH, while in pregnant women, who continued to take potassium iodide, thyroid status indicators remained within the reference range.

Discussion: The HGT hormone during pregnancy is a weak analogue of TSH and is able to perform the function of the latter. HGT progressively increases in the first 12 weeks of pregnancy, while TSH can have indicators close to zero. This laboratory situation cannot be regarded as subclinical thyrotoxicosis, but should be interpreted as transient hypothyrotropinemia, which is a variant of the physiological state in pregnant women.

Conclusion: the abolition of potassium iodide against the background of pregnant women hypothyrotropinemia is a tactical error. In this situation, the prevention of iodine deficiency should be continued, according to the established standards for prescribing drugs to pregnant women.

Ключевые слова: беременность, ТТГ, гипотиреотропинемия, хорионический гонадотропин, тиреотоксикоз.

Key words: pregnant, TSH, hypothyrotropinemia, chorionic gonadotropin, thyrotoxicose.

Актуальность

Механизм и особенности щитовидной железы (ЩЖ) в период беременности изучены недостаточно. Это связано с этическими ограничениями на проведение исследований у беременных женщин. Многие положения рекомендаций, относительно диагностики и лечения, достаточно спорны [14,16].

Различные нарушения функции щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде связана с высоким риском неблагоприятных исходов для матерей и новорожденных в краткосрочной и долгосрочной перспективе [2,3,10].

На основании многочисленных исследований йодный дефицит является доказанным фактором риска нарушения развития плода и новорожденного. Недостаточное поступление йода в гестационном периоде приводит к задержке внутриутробного развития плода, выкидыши, внутриутробной гипоксии, развитию неонатального зоба и т.д. [11,12]. Гормоны щитовидной железы в антенатальном периоде имеют исключительно важное значение для развития центральной нервной системы плода, а также формирования когнитивного потенциала в долгосрочной перспективе. Внутриутробные нарушения на фоне йодного дефицита являются необратимыми. Для синтеза необходимого количества гормонов щитовидной железы требуется достаточное поступление калия йодида [11,12]. Поэтому, отмена препаратов йода у беременной по причине неправильно диагностированного субклинического тиреотоксикоза, является тактической ошибкой. Низкий уровень ТТГ связан с прогрессивным повышенным уровнем ХГЧ, который выполняет функцию ТТГ. Эта ситуация расценивается как физиологическое состояние для беременной [7,12].

Тиреостатические препараты при транзиторном гестационном гипертиреозе не рекомендованы [18]. Тиреотоксикоз должен расцениваться как состояние, которое не надежно корректируется препаратами, которые мы имеем в

нашем арсенале [13]. Эмбриотокическое действие тиреостатиков, на сегодняшний день не вызывает сомнений [19,15].

При истинном тиреотоксикозе у беременных даже профилактические дозы калия йодида могут вызвать декомпенсацию заболевания. В этом случае препараты калия йодида не назначаются [1,8,4].

В настоящее время недостаточно данных для рекомендаций по исследованию антител к тиропероксидазе у всех беременных, т.к. на фоне беременности может быть ложноположительное носительство аутоантител [3,5,6,17].

Хорионический гонадотропин (ХГЧ) по своей структуре идентичен ТТГ (тиреотропный гормон гипофиза) и обладает тропностью к его рецепторам. У 2-3% беременных женщин в первые 12 недель на фоне прогрессивно нарастающего уровня концентрации ХГЧ в сыворотке крови развивается так называемый субклинический тиреотоксикоз [17,20,7,14], который не соответствует тиреотоксикозу, как заболеванию.

Цель

Оценить причину низкого уровня тиреотропного гормона в первые 12 недель беременности. Соответствует ли это состояние синдрому тиреотоксикоза?

Материалы и методы исследования

Проспективное когортное исследование проводилось в течение пяти лет (2014 - 2018 г.г.) на базе ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмень, главный врач И.И. Кукарская. В исследование были отобраны женщины, у которых при поступлении на диспансерный учет в женское консультативно-диагностическое отделение в первые 12 недель регистрировался тиреотоксикоз. Из наблюдения были исключены беременные с наличием зоба (объем щитовидной железы более 18 мл по данным УЗИ), а также женщины, которые до беременности имели носительство антител к тиропероксидазе. Беременные с диагностированным гипертиреозом были разделены на две группы:

1) в первую группу включены женщины с субклиническим гипертиреозом: ТТГ снижен

0,01 \pm 0,004 мкМЕ/мл, T4_{св} в пределах референтного интервала 16,4 \pm 4,2 нмоль/л, (n= 54).

2) во второй группе наблюдались женщины с манифестным тиреотоксикозом: ТТГ снижен 0,01 \pm 0,005 мкМЕ/мл T₄ св. повышен 34,3 \pm 8,4 нмоль/л, (n=38).

Первую группу женщин с показателями, соответствующими субклиническому гипертиреозу, эмпирически разделили на две равные подгруппы. В первой подгруппе отменили калия йодид, во второй подгруппе пациентки продолжали прием в профилактической дозе для беременных 300 мкг в первой половине дня. Спустя месяц проводилось динамическое исследование ТТГ и свободной фракции тироксина в сроке беременности, соответствующему второму триместру. В той подгруппе, где был отменен калия йодид, отмечалось резкое снижение T4_{св} 8,1 \pm 3,7 нмоль/л, показатели ТТГ сохранялись относительно низкими 0,1 \pm 0,04 мкМЕ/мл. Во второй подгруппе на фоне проводимой профилактики йодного дефицита ТТГ оставался относительно низким 0,15 \pm 0,8 мкМЕ/мл, а уровень

T4_{св}, находился в пределах референтного интервала 15,6 \pm 4,9 нмоль/л.

У беременных женщин во второй группе тиреотоксикоз сопровождался клиническими симптомами тиреотоксикоза: одышкой при минимальной физической нагрузке и в покое, тахикардией, повышенной потливостью, нарушением со стороны нервной системы и желудочно-кишечного тракта, снижением массы тела.

Всем женщинам из второй группы был отменен калия йодид. Спустя две недели проведено динамическое исследование ТТГ и T4 св. На основании полученных результатов тиреоидного статуса беременных женщин второй группы разделили на две подгруппы: с сохраняющимся тиреотоксикозом ТТГ 0,008 \pm 0,003 мкМЕ/мл; T4_{св} 31,6 \pm 5,8 нмоль/л, которым было назначение тиреостатических препаратов; и нормализованными значениями T4_{св}, но уровень ТТГ продолжал оставаться низким 0,04 \pm 0,03 мкМЕ/мл, T4_{св} 17,2 \pm 7,48 нмоль/л. (рис.1)

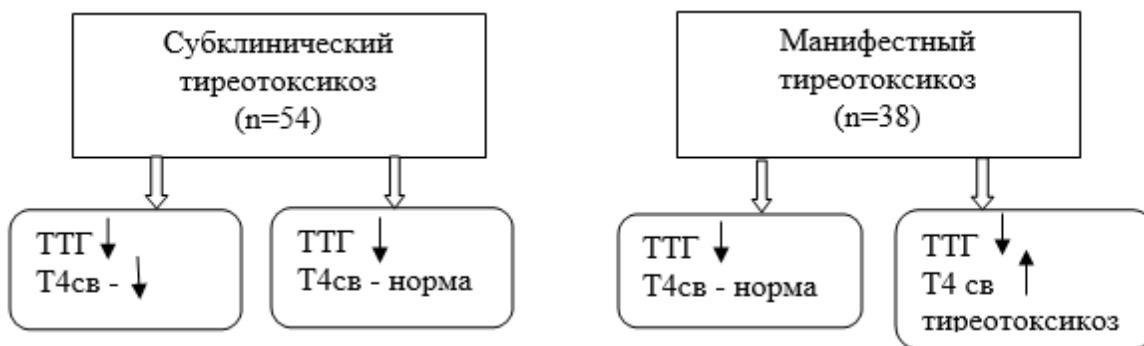


Рисунок 1. Дизайн клинического исследования
Picture 1. Clinical research design

ТТГ оставался низким или ближе к нижней границе референтного интервала на протяжение всей беременности. Практически у подавляющего большинства исследуемых женщин ТТГ нормализовался в течение трех месяцев после родов 1,85 \pm 1,2 мкМЕ/мл.

Обсуждение

Трактовка понятия «субклинический тиреотоксикоз» у беременных женщин не соответствует наличию синдрома тиреотоксикоза, так как у части беременных он может быть подавлен вплоть до 0 мкМЕ/мл за счет прогрессивно увеличивающегося ХГЧ в первом триместре беременности, который выполняет функцию ТТГ. Это является гипердиагностикой тиреотоксикоза, потому как бессимптомного тиреотоксикоза не бывает. Это состояние правильнее расценивать как транзиторную гипотиреотропинемию беременных. После снижения ХГЧ происходит нормализация ТТГ, поэтому это явление транзиторное, функциональное.

Врачи акушеры-гинекологи, которые наблюдают беременных с формулировкой диагноза

«субклинический тиреотоксикоз» реагируют настороженно. Таких беременных стараются перевести под наблюдение в перинатальные центры под особый контроль, что тактически неверно.

А также недопустима отмена препаратов калия йодида, т.к. йод особенно важен в отношении закладок нервной системы и анализаторов плода.

Выводы

1. Целесообразно трактовать диагноз «субклинический тиреотоксикоз/ гипертиреоз» как «транзиторную гипотиреотропинемию беременных», которая является физиологическим состоянием беременных и не требует врачебного вмешательства, тем более назначения тиреостатических препаратов.

2. Ведение беременности с транзиторной гипотиреотропинемией осуществлять согласно стандартам ведения физиологической беременности.

3. При физиологической транзиторной гипотиреотропинемии продолжать прием профилактических доз препаратов калия йодида (или в составе витаминно-минеральных

комплексов) 250 - 300 мкг в сутки на протяжении всей беременности и периода лактации.

Литература:

Аметов А.С., Кондратьева Л.В., Бугова Л.А. Болезнь Грейвса и функциональная автономия щитовидной железы в регионе с легким йодным дефицитом / Клиническая и экспериментальная тиреодология, 2011, том 7, №4 с.51-55

Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вадина Т.А., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Караваева Л.В., Безлепкин А.С., Петеркова В.А. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации / Проблемы Эндокринологии. 2018;64(1):14-2

Диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы во время беременности в послеродовом периоде: по материалам клинических рекомендаций эндокринологической ассоциации США. / Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2006, том 2, № 4, с. 15-20

Догадин С.А., Дудина М.А., Савченко А.А., Маньковский В.А., Гвоздев И.И. Активность респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов крови в дебюте болезни Грейвса / Проблемы Эндокринологии. 2017;63(1):4-8

Исаева М.А., Богатырева З.И., Сучкова Е.Н., Цагурия К.Г., Анциферов М.Б., Пальцев М.А., Сучков С.В., Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональности в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2007; том 3, № 4 с. 27-34

Королева Д.Н., Олина Т.С., Коваленко Т.В. ХГЧ-секретирующая гепатобластома / Проблемы Эндокринологии. 2017;63(2):127-129

Мазурина Н.В., Трошина Е.А., Чухачева О.С. Дифференциальная диагностика аутоиммунного тиреотоксикоза и синдрома резистентности к тиреоидным гормонам: описание клинического случая / Проблемы Эндокринологии. 2019;65(2):95-100

Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В., Дисфункция щитовидной железы и система кроветворения / Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2011, том 7 №4 с. 27-31

Свиридонова М.А., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Фадеев В.В. Возможные последствия сужения референсного интервала для уровня ТТГ / Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2009, том 5, №2, с.30-33

Свиридонова М.А. Дефицит йода, формирование и развитие организма / Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014, том 10, №1, с. 9-20

Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. / под ред И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. 2012.

Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009-2015 г.г. / Проблемы Эндокринологии. 2018;64(1):21-37

Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушкин В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба / Проблемы Эндокринологии. 2014;60(6):67-77

Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и послеродовом периоде Американской тиреоидной ассоциации. / Клиническая и экспериментальная тиреодология. Выпуск № 1/том 8/2012.

Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И.Дедова, Г.А. Мельниченко. 2014, с. 496.

Cunha N., Gomes L., Cardoso L., Vicente N., Martins D., Oliveira D., Lages A., Ventura M., Lemos M., Carrilho F. Неадекватная секреция ТТГ: трудности диагностики / Проблемы Эндокринологии. 2016;62(5):79-80

Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy

Cochrane Systematic Review
- Intervention Version published: 19 November 2013 see what's new

L.Spencer, T.Bubner, E.Bain, P.Middleton Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health./ Материалы Кокрановского обзора 2015.

National Endocrine and Metabolic Diseases Information Service. Pregnancy and Thyroid Disease. April 2012. NIH Publication № 12-6234.

Yango J., Alexopoulou O., Eeckhoudt S. et al. Evaluation of the respective influence of thyroid hormones and TSH on blood coagulation parameters after total thyroidectomy. / Eur. J. Endocrinol. 2011; 164 (4): 599–603

Авт. Е.Г.Якубова, И.И.Кукарская

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Е.Г.Якубова, И.И.Кукарская

Сбор и обработка материала — Е.Г.Якубова

Статистическая обработка — Е.Г.Якубова

Написание текста — Е.Г.Якубова

Редактирование — И.И. Кукарская

Participation of authors:

Concept and design of the study — E.G.Yakubova, I.I.Kukarskaya

Data collection and processing — E.G.Yakubova

Statistical processing of the data — E.G.Yakubova

Text writing — E.G.Yakubova

Editing — E.G.Yakubova, I.I. Kukarskaya