

6. Chulanov V.P., Pimenov N.N., Mamonova N.A., Sagalova O.I., Shestakova I.V., Pokrovsky V.I. Chronic hepatitis C as a public health problem in Russia today and tomorrow // Therapeutic Archive. – 2015. – № 11. – P. 5-10.

7. Shupelkova Yu.O., Shupelkova N.V., Semeni-staya M.Ch., Usanova A.A., Pavlov Ch.S. Treatment of HCV-infection with a combination of sofosbuvir and da-clatasvir: MC. – 2017. – № 4.

8. Cento V., Chevaliez S., Perno C.F. Resistance to direct-acting antiviral agents: clinical utility and significance // Curr Opin HIV AIDS. – 2015. – Sep. – № 10 (5). – P. 381-389.

9. The European Association for the Study of the Liver (EASL). 11. Recommendations on treatment of hepatitis C – 2015 // J. of Hepatology. – 2015. – Vol. 63. – P. 199-236.

Координаты для связи с авторами: Стефанова Анастасия Александровна – студентка 6-го курса педиатрического факультета ДВГМУ, тел. +7-962-220-87-86, e-mail: p1ne42ple@gmail.com; Казакевич Наталья Васильевна – канд. мед. наук, зав. кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ДВГМУ.



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-2-17-23>

УДК 616.441-008.63-07-08-084:618.3-06

Л.Г. Витько, Н.Ю. Витько

ИЗМЕНЕНИЯ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА И ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НОРМАЛЬНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

*Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения,
680009, ул. Краснодарская, 9, тел./факс 8-(4212)-72-87-15, e-mail: rec@ipksz.khv.ru, г. Хабаровск*

Резюме

В статье обсуждается изменение работы щитовидной железы в процессе физиологически протекающей беременности, а также влияние манифестных и субклинических вариантов нарушения функции щитовидной железы на фертильность и неблагоприятные исходы беременности. Рассматриваются вопросы оценки функции щитовидной железы при планировании и во время беременности.

Ключевые слова: щитовидная железа, беременность, тиреоидные гормоны, гипотиреоз, тиреотоксикоз.

L.G. Vitko, N.Yu. Vitko

CHANGES IN THYROID STATUS AND ASSESSMENT OF THYROID FUNCTION IN A NORMAL PREGNANCY

Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk

Summary

The article discusses the change in the functioning of the thyroid gland during physiological changes in pregnancy, as well as the effect of manifest and subclinical thyroid dysfunction on fertility and adverse pregnancy outcomes. Thyroid function assessment questions are considered during planning and pregnancy.

Key words: thyroid gland, pregnancy, thyroid hormones, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Патология щитовидной железы (ЩЖ) во время беременности является сложной клинической проблемой. Йодный дефицит, тиреотоксикоз, гипотиреоз оказывают негативное влияние на репродуктивную систему женщины, приводя к бесплодию, неблагоприятному течению беременности и снижению здоровья будущего ребенка. Учитывая актуальность проблемы, данная публикация открывает цикл лекций по диагностике, профилактике и лечению патологии ЩЖ при планировании и во время беременности, в послеродо-

вый период. Настоящая статья посвящена изменениям тиреоидного статуса при нормально протекающей беременности и оценке функции щитовидной железы.

Тиреоидные гормоны участвуют в осуществлении тканевого дыхания и клеточного роста большинства тканей, влияют на обмен белков, жиров и углеводов. В период внутриутробного развития под их влиянием происходит дифференцировка большинства тканей. Без гормонов ЩЖ абсолютно невозможна нормальная закладка центральной нервной системы, так как

они участвуют в процессах дендритного и аксонального роста, в формировании синапсов, в процессах миелинизации нервных волокон, а также миграции нейронов. С первых дней беременности в организме женщины происходят изменения, направленные на стимуляцию работы ЩЖ с целью обеспечения эмбриона, а затем и плода, достаточным количеством тироксина и йода, который является неотъемлемым компонентом гормонов ЩЖ. Сразу после имплантации плодного яйца синцитиальные клетки трофобласта начинают синтез хорионического гонадотропина (ХГ), который по своей структуре имеет сходство с ТТГ. «Родственность» ТТГ и ХГ приводит к тому, что ХГ способен оказывать ТТГ-подобный эффект: он стимулирует пролиферацию тиреоцитов и увеличивает продукцию тиреоидных гормонов. Наиболее сильно ТТГ-подобное действие ХГ проявляется в I триместре. По этой причине во время беременности женщины имеют более низкие концентрации ТТГ в сыворотке крови, чем до беременности. ТТГ ниже 0,4 мМЕ/л наблюдаются у 15 % здоровых женщин в первом триместре беременности, у 10 % – во втором и у 5 % – в третьем триместре [13, 35, 39].

Поскольку концентрация ХГ выше при многоплодной беременности, большее подавление ТТГ отмечают при вынашивании двух и более плодов. У 2 % женщин в I триместре развивается гипертиреоз, который носит преходящий характер. Субклинический гестационный гипертиреоз не связан с неблагоприятными исходами беременности, что важно помнить при определении тактики ведения беременных женщин с подавленным уровнем ТТГ [15, 18, 25, 34]. Хотя сдвиг вниз показателей ТТГ наблюдается практически у всех беременных женщин, масштабы этого снижения значительно варьируют в различных расовых и этнических группах. Недавно проведенные исследования в Китае, Индии и Корее показали лишь незначительное снижение ТТГ (на 0,5-1,0 мМЕ/л) в первом триместре беременности [23, 29, 31]. В некоторых случаях ТТГ во время беременности не отличался от уровня ТТГ до нее [29, 31]. Различия в динамике ТТГ частично объясняют разницей в потреблении йода, этнической принадлежностью, различными методами определения ТТГ.

Референсный интервал для ТТГ у беременных, принятый в нашей стране показан в таблице 1 [3].

Таблица 1

Показатели ТТГ у беременных женщин в зависимости от срока беременности

Группы пациентов	Референсные показатели ТТГ, мМЕ/л
Общая популяция	0,4-4,0
Беременность I триместр	0,1-2,5
Беременность II триместр	0,2-3,0
Беременность III триместр	0,3-3,0

К 10 неделям беременности уровень ХГ достигает максимальных значений, затем постепенно снижается. Одновременно повышается ТТГ, но и к окончанию беременности его уровень оказывается обычно ниже прегестационного [6].

С самых ранних сроков беременности под действием эстрогенов происходит стимуляция синтеза

интратиреоидных аутокринных факторов роста, что приводит к увеличению объема ЩЖ. Эстрогены также стимулируют синтетическую функцию печени, поэтому концентрация тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), общего T_4 и общего T_3 , повышается, а время полувыведения тиреоидных гормонов за счет включения в молекулу ТСГ сиаловых кислот увеличивается. Концентрация общего T_4 и общего T_3 повышается примерно на 5 % в неделю, начиная с 7 недели беременности. После 16 недель верхняя граница референсного интервала для общих T_4 и T_3 увеличивается на 50 % и сохраняется таковой до конца беременности. С 7 по 16 неделю беременности верхнюю границу референсного интервала для общего T_4 и общего T_3 можно рассчитать по следующему примеру: в 11 недель беременности (7 недель + 4 недели), верхний референсный диапазон для общего T_4 увеличивается на 20 % (четыре недели \times 5 % в неделю) [4].

Во второй половине беременности, особенно в третьем триместре, может быть отмечено снижение свободных фракций тиреоидных гормонов до нижней границы референсного интервала или даже ниже него, что связано с особенностями лабораторной диагностики: в рутинной практике свободные фракции T_4 и T_3 оценивают в присутствии фракций, связанных с ТСГ, что приводит к более низким результатам по сравнению с теми, которые были бы получены при использовании чувствительных, но дорогостоящих лабораторных методов [35].

Из-за увеличения скорости клубочковой фильтрации повышается почечная экскреция йода, но при достаточном содержании йода в рационе беременной его почечные потери компенсируются увеличением всасывания в кишечнике и повышением захвата щитовидной железой.

Активное влияние на метаболизм материнских тиреоидных гормонов и йода оказывает плацента. Тиреоидные гормоны матери лишь частично проникают через плаценту, большая же часть из них под действием плацентарных дейодиназ подвергается дейодированию. Благодаря этому высвобождается йод, который затем используется плодом для синтеза собственных гормонов. Наибольшую активность в плаценте проявляют дейодиназы 2-го и 3-го типов. Плацентарная дейодиназа 2-го типа осуществляет превращение T_4 в T_3 , обеспечивая компенсаторное повышение T_3 и сохранение эутиреоидного состояния плода при снижении T_4 в крови беременной. Плацентарная дейодиназа 3-го типа осуществляет трансформацию T_3 в дейодитиронин, а также T_4 в реверсивный T_3 , который практически не обладает биологической активностью. Активность дейодиназы 3-го типа позволяет обеспечить плод достаточным количеством йода без усиления биологического эффекта материнских тиреоидных гормонов.

Таким образом, нормально протекающая беременность связана с увеличенной потребностью в гормонах ЩЖ в условиях отвлечения йода на нужды фето-плацентарного комплекса. Здоровая ЩЖ адаптируется к этим изменениям через изменение метаболизма своих гормонов, увеличение поглощения йода, и повышение чувствительности гипоталамо-гипофизарно-тирео-

идной оси. Для беременности характерны более низкие показатели ТТГ, более высокие – общих фракций тиреоидных гормонов; свободные фракции T_4 и T_3 во второй половине беременности могут снижаться, что при нормальных показателях ТТГ расценивается как результат особенностей лабораторной диагностики.

В мировой практике вопрос о необходимости всем женщинам оценивать функцию ЩЖ при планировании и во время беременности остается открытым. Чтобы скрининг какого-либо заболевания был рекомендован, необходимо несколько условий: патология должна встречаться достаточно часто и приводить к неблагоприятным исходам, ее можно было эффективно лечить, а сам скрининг должен быть экономически выгоден. Обследование на выявление дисфункции ЩЖ отвечает практически всем из этих критериев. В первую очередь отметим, что лабораторная оценка тиреоидного статуса относительно недорога и доступна. Манифестный гипотиреоз выявляют у 2-3 % женщин репродуктивного возраста, причем у примерно 70 % из них он протекает бессимптомно; тиреотоксикоз – у 0,1-0,4 %, носительство антител к ткани щитовидной железы – у 17 % [5]. Нелеченные манифестный гипотиреоз и тиреотоксикоз приводят к бесплодию и значительно отягощают течение беременности [11, 12, 14]. Субклинические варианты нарушения функции ЩЖ встречаются значительно чаще, но именно данные о их влиянии на развитие неблагоприятных акушерских исходов противоречивы. В ряде ретроспективных исследований связи между неблагоприятными исходами беременности и субклиническим гипотиреозом обнаружено не было [11, 14, 22, 28, 30, 32]. В других было выявлено увеличение частоты неблагоприятных исходов (выкидышей, преждевременных родов, эклампсии, развития гестационного диабета) у женщин с субклиническим гипотиреозом [7, 9, 10, 19, 20, 24, 36, 37]. Особо неблагоприятное влияние субклинического гипотиреоза отмечали, если у женщины были АТ-ТПО [24, 37]. В тех исследованиях, в которых было показано, что субклинический гипотиреоз в целом не оказывает неблагоприятное влияние на перинатальные исходы, было отмечено, что исключение составляет субклинический гипотиреоз в сочетании с АТ-ТПО-положительностью, при котором повышается риск перинатальной смертности [27]. Есть данные, что наличие АТ-ТПО является одним из сильных факторов риска бесплодия и осложнений беременности даже без нарушения работы ЩЖ [7, 19].

По влиянию субклинического гипотиреоза на нейрокognитивное развитие плода данные также неоднозначны. Так, Haddow J. и его коллеги опубликовали результаты ретроспективного исследования последствий нелеченного субклинического гипотиреоза и гипотироксинемии матерей в отношении интеллекта их детей в возрасте 7-9 лет [16]. Они отметили худшие показатели коэффициента интеллекта (IQ) у детей, рожденных от нелеченных матерей с субклиническим гипотиреозом по сравнению с контрольной группой.

В 2017 г. было опубликовано рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, которое в отличие от исследования Haddow J. не выявило значимых различий в когнитивном развитии детей в возрасте

5 лет, рожденных от матерей с леченым и нелеченым субклиническим гипотиреозом и гипотироксинемией [8]. Отметим, что сроки гестации при включении в исследование составили 8-20 недель: в среднем 16,7 недель у женщин с субклиническим гипотиреозом и 17,8 недель – с гипотироксинемией. Достаточно поздний дебют лечения субклинического гипотиреоза и гипотироксинемии, возможно, повлиял на результаты исследования.

В последние годы были проведены несколько рандомизированных исследований, в которых сравнивался традиционный подход к оценке функции ЩЖ, то есть определение ТТГ и T_4 только в группах риска по тиреоидной патологии, и скрининг функции ЩЖ на ранних сроках беременности у всех женщин. Авторы одного из таких исследований, проведенного в Китае, пришли к выводу, что активное выявление ТТГ $>2,5$ мЕД/л и назначение лечения на ранних сроках беременности снижает риск выкидышей и рождения детей с макросомией [26]. При включении в него средний срок гестации в группе всеобщего скрининга составил 11 недель, тогда как в группе традиционного подхода (контрольной) – 7 недель. Так как большинство выкидышей случаются в первом триместре, нельзя исключить, что значительно более высокий процент потерь беременности в контрольной группе, был связан с более ранним включением в исследование.

В другом крупном рандомизированном исследовании, в которое были включены 4 562 беременных женщин, Negro R. и коллеги также оценивали две тактики обследования беременных на предмет нарушения функции ЩЖ [33]. В обеих группах средний срок гестации при включении в исследование составил 8 недель, лечение при выявлении гипотиреоза начинали на сроке 8,8 недель. Для оценки использовалась композитная конечная точка, включающая самопроизвольное прерывание беременности, гестационный сахарный диабет, преэклампсию и преждевременные роды. При первичном анализе полученных данных различий в частоте неблагоприятных событий между группами отмечено не было. Однако при дополнительном анализе группы всеобщего скрининга было выявлено значимое снижение неблагоприятных исходов беременности в подгруппе женщин, у которых был обнаружен гипотиреоз и назначено лечение. Так как для оценки неблагоприятных исходов использовалась композитная конечная точка, интерпретацию этого исследования, как и предыдущего, следует проводить с осторожностью.

В 2017 г. Американской тиреодологической ассоциацией (АТА) были опубликованы обновленные рекомендации по диагностике и лечению патологии ЩЖ во время беременности и в послеродовом периоде [4]. Признавая внушительное количество ретроспективных данных, свидетельствующих о неблагоприятном влиянии субклинического гипотиреоза ЩЖ на исходы беременности, специалисты АТА отметили, что для рекомендации всеобщего скрининга все же достаточных доказательств нет. Однако по сравнению с рекомендациями АТА 2011 г. понятие «высокий риск» патологии ЩЖ было расширено. Если ранее к группе

риска относились только женщины старше 30 лет, то согласно последним рекомендациям сдать кровь на ТТГ при планировании или на ранних сроках беременности рекомендуется в следующих случаях:

1. Гипо- или гипертиреоз в анамнезе или признаки дисфункции щитовидной железы в настоящее время.
2. Наличие антител к ткани щитовидной железы или наличие зоба.
3. Облучение головы или шеи в анамнезе или предшествующие операции на щитовидной железе.
4. Возраст > 30 лет.
5. Сахарный диабет 1-го типа или другие аутоиммунные заболевания.
6. Выкидыши в анамнезе, преждевременные роды или бесплодие.
7. Несколько предшествующих беременностей (≥ 2).
8. Отягощенный семейный анамнез по заболеваниям щитовидной железы.
9. Морбидное ожирение ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$).
10. Использование амиодарона или лития, или недавнее введение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ.
11. Проживание в районе средней или тяжелой йодной недостаточности.

При этом определять АТ-ТПО специалисты АТА предлагают только при ТТГ, превышающем целевые показатели ($>2,5 \text{ мМЕ/л}$), отмечая, что всеобщий скрининг для АТ-ТПО на ранних сроках беременности может быть полезным, но требует дальнейших исследований.

В отличие от АТА, Европейская тиреодологическая ассоциация предлагает оценивать функцию ЩЖ у всех женщин на ранних сроках беременности и при ее планировании [21]. Этой же точки зрения придержи-

ваются специалисты Испании и Индии [17, 38]. Объясняется это тем, что при оценке функции ЩЖ только в группах риска существует вероятность пропустить субклинический и даже манифестный гипотиреоз, который, как было отмечено выше, в 70 % случаев протекает бессимптомно. Практически во всех рекомендациях отмечено, что для максимального благоприятного эффекта лечения на показатели вынашивания беременности и, возможно, нейрокогнитивного развития ребенка, обследование должно быть проведено как можно раньше (не позже 7-й недели гестации).

Российские протоколы рекомендуют всем женщинам определять ТТГ и свТ4 уже на этапе прегравидарной подготовки [3]. Беременных пациенток рекомендовано направлять на исследование уровня ТТГ однократно при 1-м визите [1]. У женщин с нарушениями менструального цикла и/или фертильности в дополнение к базовому исследованию ТТГ и свТ4 необходимо определить АТ-ТПО [2, 3].

Таким образом, раннее выявление и, соответственно, лечение манифестных нарушений функции ЩЖ повышает вероятность благополучных исходов беременности и рождения здорового ребенка. Своевременная диагностика и лечение субклинической дисфункции ЩЖ особенно на фоне носительства АТ-ТПО, по всей видимости, также оказывает положительное влияние. Поэтому, несмотря на ограниченное количество рандомизированных исследований, что по этическим причинам вполне ожидаемо для любой патологии, сопутствующей беременности, в большинстве стран мира, в том числе в России, оценка тиреоидного статуса рекомендована у всех женщин на этапе прегравидарной подготовки и ранних сроках беременности.

Литература

1. Нормальная беременность. Клинические рекомендации: утв. Минздравом России: одобрено Науч.-практ. Советом Минздрава РФ / ООО «Рос. общество акушеров-гинекологов» (РОАГ). – М., 2019. – С. 22-23.
2. О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация»: письмо М-ва здравоохранения РФ от 5 марта 2019 г. № 15-4/И/2-1908.
3. Прегравидарная подготовка: клин. протокол / авт.-разраб. В.Е. Радзинский, О.А. Пустотина, Е.В. Верижникова и др. – М.: Ред. журн. «StatusPraesens», 2016. – 80 с.
4. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum // *Thyroid*. – 2017. – № 3: Mar. 27. – P. 315-389.
5. Allan W.C., Haddow J.E., Palomaki G.E., et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening // *J. of Med. Screening*. – 2000. – № 7. – P. 127-130.
6. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B., et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // *Thyroid*. – 2003. – № 13. – P. 3-126.
7. Benhadi N., Wiersinga W.M., Reitsma J.B., et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death // *Europ. J. of Endocrinology*. – 2009. – № 160. – P. 985-991.
8. Brian M. Casey, Elizabeth A. Thom, Alan M. Peaceman, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy // *The New England J. of Medicine*. – 2017. – № 376. – P. 815-825.
9. Casey B.M., Dashe J.S., Spong C.Y., et al. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy // *Obstetrics & Gynecology*. – 2007. – № 109 (5). – P. 1129-1135.
10. Chen L.M., Du W.J., Dai J., et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population // *PLOS One*. – 2014. – № 9 (10). – P. e109364.
11. Cleary-Goldman J., Malone F.D., Lambert-Messerlian G., et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome // *Obstetrics & Gynecology*. – 2008. – № 112. – P. 85-92.
12. Glinioer D. Thyroid hyperfunction during pregnancy // *Thyroid*. – 1998. – № 8. – P. 859-864.

13. Glinoe, D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology // *Endocrine Rev.* – 1997. – № 18. – P. 404-433.
14. Godoy G.A.F., Korevaar T.I.M., Peeters R.P., et al. Maternal thyroid hormones during pregnancy, childhood adiposity and cardiovascular risk factors: the Generation R Study // *Clin Endocrinology.* – 2014. – Vol. 1, № 81. – P. 117-125.
15. Haddow J.E., Knight G., Palomaki G.E., et al. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy // *J. of Med. Screening.* – 2004. – № 11. – P. 170-174.
16. Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C., et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child // *The New England J. of Medicine.* – 1999. – № 341. – P. 549-555.
17. Indian Thyroid Society guidelines for management of thyroid dysfunction during pregnancy : Clinical Practice Guidelines. – New Delhi : Elsevier; 2012.
18. Kahric-Janjic N., Soldin S.J., Soldin O.P., et al. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy // *Thyroid.* – 2007. – № 17. – P. 303-311.
19. Karakosta P., Alegakis D., Georgiou V., et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes // *The J. of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2012. – № 97 (12). – P. 4464-4472.
20. Kumru P., Erdogdu E., Arisoy R., et al. Effect of thyroid dysfunction and autoimmunity on pregnancy outcomes in low risk population // *Arch. Of Gynecology and Obstetrics.* – 2015. – № 291(5). – P. 1047-1054.
21. Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C., et al. European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children // *Europ. Thyroid J.* – 2014. – № 3. – P. 76-94.
22. León G., Murcia M., Rebagliato M., et al. Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain // *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* – 2015. – № 29 (2). – P. 113-122.
23. Li C., Shan Z., Mao J., et al. 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 J. of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2014. – № 99. – P. 73-79.
24. Liu H., Shan Z., Li C., et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study // *Thyroid.* – 2014. – № 24 (11). – P. 1642-1649.
25. Lockwood C.M., Grenache D.G., Gronowski A.M. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations // *Thyroid.* – 2009. – № 19. – P. 863-868.
26. Ma L., Qi H., Chai X., et al. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy // *J. of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2016. – № 29 (9). – P. 1391-1394.
27. Mannisto T., Vaarasmaki M., Pouta A., et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study // *The J. of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2009. – № 94. – P. 772-779.
28. Mannisto T., Vaarasmaki M., Pouta A., et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life // *The J. of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2010. – № 95. – P. 1084-1094.
29. Marwaha R.K., Chopra S., Gopalakrishnan S., et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women // *BJOG.* – 2008. – № 115. – P. 602-606.
30. Medici M., Korevaar T., Schalekamp-Timmermans S., et al. Maternal early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive disorders of pregnancy: the generation R study // *The J. of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2014. – № 99. – P. E2591-2598.
31. Moon H.W., Chung H.J., Park C.M., et al. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women // *Annals of Laboratory Medicine.* – 2015. – № 35 (2). – P. 198-204.
32. Negro R., Schwartz A., Gismondi R., et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy // *The J. of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2010. – № 95. – P. E44-E48.
33. Negro R., Schwartz A., Gismondi R., et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy // *The J. of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2010. – № 95. – P. 1699-1707.
34. Panesar N.S., Li C.Y., Rogers M.S. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women // *Annals of Clinical Biochemistry.* – 2001. – № 38. – P. 329-332.
35. Soldin O.P., Tractenberg R.E., Hollowell J.G., et al. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency // *Thyroid.* – 2004. – № 14. – P. 1084-1090.
36. Su P.Y., Huang K., Hao J.H., et al. 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 J. of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2011. – № 96. – P. 3234-3241.
37. Taylor P.N., Minassian C., Rehman A., et al. TSH Levels and Risk of Miscarriage in Women on Long-Term Levothyroxine: A Community-Based Study // *JCEM.* – 2014. – № 99. – P. 3895-3902.
38. Vila L., Velasco I., González S., et al. Grupo de Trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición 2012 Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified // *Endocrinology and Nutrition.* – 2012. – № 59 (9). – P. 547-560.

39. Weeke J., Dybkjaer L., Granlie K., et al. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyro-

nines during normal pregnancy // *Acta Endocrinologica*. – 1982. – № 101. – P. 531.

Literature

1. Normal pregnancy. Clinical recommendations: appr. Ministry of Health of Russia: appr. by the Scientific Pract. The Council of the Ministry of Health of the Russian Federation / LLC «Ros. Society of Obstetricians and Gynecologists» (ROAG). – M., 2019. – P. 22-23.

2. On the direction of clinical recommendations (treatment protocol) «Assisted reproductive technologies and artificial insemination»: letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 5, 2019 № 15-4/I/2-1908.

3. Pregravid preparation: wedge. protocol / auto-develop V.E. Radzinsky, O.A. Pustotina, E.V. Verizhnikova et al. – M.: Ed. journal «StatusPraesens», 2016. – 80 p.

4. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum // *Thyroid*. – 2017. – № 3: Mar. 27. – P. 315-389.

5. Allan W.C., Haddow J.E., Palomaki G.E., et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening // *J. of Med. Screening*. – 2000. – № 7. – P. 127-130.

6. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B., et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // *Thyroid*. – 2003. – № 13. – P. 3-126.

7. Benhadi N., Wiersinga W.M., Reitsma J.B., et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death // *Europ. J. of Endocrinology*. – 2009. – № 160. – P. 985-991.

8. Brian M. Casey, Elizabeth A. Thom, Alan M. Peaceman, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy // *The New England J. of Medicine*. – 2017. – № 376. – P. 815-825.

9. Casey B.M., Dashe J.S., Spong C.Y., et al. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy // *Obstetrics & Gynecology*. – 2007. – № 109 (5). – P. 1129-1135.

10. Chen L.M., Du W.J., Dai J., et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population // *PLOS One*. – 2014. – № 9 (10). – P. e109364.

11. Cleary-Goldman J., Malone F.D., Lambert-Messerlian G., et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome // *Obstetrics & Gynecology*. – 2008. – № 112. – P. 85-92.

12. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy // *Thyroid*. – 1998. – № 8. – P. 859-864.

13. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology // *Endocrine Rev.* – 1997. – № 18. – P. 404-433.

14. Godoy G.A.F., Korevaar T.I.M., Peeters R.P., et al. Maternal thyroid hormones during pregnancy, childhood adiposity and cardiovascular risk factors: the Generation

R Study // *Clin Endocrinology*. – 2014. – Vol. 1, № 81. – P. 117-125.

15. Haddow J.E., Knight G., Palomaki G.E., et al. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy // *J. of Med. Screening*. – 2004. – № 11. – P. 170-174.

16. Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C., et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child // *The New England J. of Medicine*. – 1999. – № 341. – P. 549-555.

17. Indian Thyroid Society guidelines for management of thyroid dysfunction during pregnancy : Clinical Practice Guidelines. – New Delhi : Elsevier; 2012.

18. Kahric-Janjic N., Soldin S.J., Soldin O.P., et al. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy // *Thyroid*. – 2007. – № 17. – P. 303-311.

19. Karakosta P., Alegakis D., Georgiou V., et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes // *The J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – № 97 (12). – P. 4464-4472.

20. Kumru P., Erdogdu E., Arisoy R., et al. Effect of thyroid dysfunction and autoimmunity on pregnancy outcomes in low risk population // *Arch. Of Gynecology and Obstetrics*. – 2015. – № 291(5). – P. 1047-1054.

21. Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C., et al. European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children // *Europ. Thyroid J.* – 2014. – № 3. – P. 76-94.

22. León G., Murcia M., Rebagliato M., et al. Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. – 2015. – № 29 (2). – P. 113-122.

23. Li C., Shan Z., Mao J., et al. 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 J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – № 99. – P. 73-79.

24. Liu H., Shan Z., Li C., et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study // *Thyroid*. – 2014. – № 24 (11). – P. 1642-1649.

25. Lockwood C.M., Grenache D.G., Gronowski A.M. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations // *Thyroid*. – 2009. – № 19. – P. 863-868.

26. Ma L., Qi H., Chai X., et al. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy // *J. of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2016. – № 29 (9). – P. 1391-1394.

27. Mannisto T., Vaarasmaki M., Pouta A., et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study // *The J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – № 94. – P. 772-779.
28. Mannisto T., Vaarasmaki M., Pouta A., et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life // *The J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2010. – № 95. – P. 1084-1094.
29. Marwaha R.K., Chopra S., Gopalakrishnan S., et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women // *BJOG*. – 2008. – № 115. – P. 602-606.
30. Medici M., Korevaar T., Schalekamp-Timmermans S., et al. Maternal early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive disorders of pregnancy: the generation R study // *The J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – № 99. – P. E2591-2598.
31. Moon H.W., Chung H.J., Park C.M., et al. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women // *Annals of Laboratory Medicine*. – 2015. – № 35 (2). – P. 198-204.
32. Negro R., Schwartz A., Gismondi R., et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy // *The J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2010. – № 95. – P. E44-E48.
33. Negro R., Schwartz A., Gismondi R., et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy // *The J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2010. – № 95. – P. 1699-1707.
34. Panesar N.S., Li C.Y., Rogers M.S. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2001. – № 38. – P. 329-332.
35. Soldin O.P., Tractenberg R.E., Hollowell J.G., et al. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency // *Thyroid*. – 2004. – № 14. – P. 1084-1090.
36. Su P.Y., Huang K., Hao J.H., et al. 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 J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – № 96. – P. 3234-3241.
37. Taylor P.N., Minassian C., Rehman A., et al. TSH Levels and Risk of Miscarriage in Women on Long-Term Levothyroxine: A Community-Based Study // *JCEM*. – 2014. – № 99. – P. 3895-3902.
38. Vila L., Velasco I., González S., et al. Grupo de Trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición 2012 Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified // *Endocrinology and Nutrition*. – 2012. – № 59 (9). – P. 547-560.
39. Weeke J., Dybkjaer L., Granlie K., et al. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy // *Acta Endocrinologica*. – 1982. – № 101. – P. 531.

Контакты для связи с авторами: *Витько Людмила Геннадьевна* – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края, тел. +7-914-311-43-42, e-mail: vitko.lyudmila@mail.ru; *Витько Наталья Юрьевна* – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края, тел. +7-914-311-66-16, e-mail: vitkozavr@mail.ru.

