

# Лечение гормонами щитовидной железы беременных женщин с субклиническим гипотиреозом: национальная оценка США

Spyridoula Maraka<sup>1,2</sup>, Raphael Mwangi<sup>3</sup>, Rozalina G McCoy<sup>3,4</sup>, Xiaoxi Yao<sup>3,5</sup>, Lindsey R Sangaralingham<sup>3,6</sup>, Naykky M Singh Ospina<sup>2,7</sup>, Derek T O’Keeffe<sup>8,9</sup>, Ana E Espinosa De Ycaza<sup>9</sup>, Rene Rodriguez-Gutierrez<sup>2,10</sup>, Charles C Coddington<sup>11</sup>, Marius N Stan<sup>9</sup>, Juan P Brito<sup>2,9</sup>, Victor M Montori<sup>2,9</sup>

BMJ 2017;356:i6865. Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурьяк

## Задача

Оценка эффективности и безопасности лечения гормонами щитовидной железы беременных женщин с субклиническим гипотиреозом.

## Дизайн

Ретроспективное когортное исследование.

## Параметры

Большая административная база данных США в период с 1 января 2010 года по 31 декабря 2014 года.

## Участники

5405 беременных женщин с субклиническим гипотиреозом, с концентрацией тиреотропного гормона (ТТГ) 2,5–10 мМЕ/л до лечения.

## Воздействие

Терапия гормонами щитовидной железы.

## Критерии оценки

Потеря беременности и другие заранее определенные неблагоприятные исходы, связанные с беременностью, как для матери, так и для плода.

## Результаты

Среди 5405 беременных женщин с субклиническим гипотиреозом 843 пациентки с концентрацией ТТГ до лечения 4,8 мМЕ/л (стандартное отклонение (СО) 1,7) получали гормоны щитовидной железы. 4562 пациентки со средней базовой концентрацией ТТГ 3,3 мМЕ/л (СО 0,9) не получали лечения ( $P < 0,01$ ). По сравнению с группой без лечения пациентки, получавшие терапию, имели более низкую вероятность потери беременности (отношение шансов (ОШ) 0,62; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,48 до 0,82), однако более высокие шансы преждевременных родов (ОШ 1,60; ДИ от 1,14 до 2,24), гестационного диабета (ОШ 1,37; ДИ от 1,05 до 1,79) и преэклампсии (ОШ 1,61; ДИ от 1,10 до 2,37). Другие, связанные с беременностью, неблагоприятные исходы были схожи между двумя группами. Вероятность потери беременности была ниже у женщин, которые принимали лечение, чем у нелеченых пациенток, если концентрация ТТГ до начала лечения была 4,1–10 мМЕ/л (ОШ 0,45; ДИ от 0,30 до 0,65), но не тогда, когда она была 2,5–4,0 мМЕ/л (ОШ 0,91; ДИ от 0,65 до 1,23) ( $P < 0,01$ ).

## Заключение

Лечение гормонами щитовидной железы связано со снижением риска потери беременности у женщин с субклиническим гипотиреозом, особенно с концентрациями ТТГ до лечения 4,1–10 мМЕ/л. Тем не менее, повышенный риск развития других, связанных с беременностью, неблагоприятных исходов требует дополнительных исследований по оценке безопасности лечения гормонами щитовидной железы в этой популяции пациенток.

Физиологические изменения в щитовидной железе во время беременности реализуются сниженными концентрациями тиреотропного гормона (ТТГ) по сравнению с

небеременными. Международные рекомендации выступают за использование популяционных эталонных диапазонов; тем не менее, если они недоступны, рекомендуемая верхняя допустимая концентрация ТТГ составляет 2,5 мМЕ/л в течение первого триместра и 3,0 мМЕ/л в течение второго и третьего триместров беременности [1]. В соответствии с этими диагностическими критериями субклинический гипотиреоз определяется как повышенная концентрация ТТГ и, по оценкам, затрагивает 15% беременностей в США и 14% в Европе [2, 3]. Это представляет собой пятикратное увеличение распространенности субклинического гипотиреоза по сравнению с 2–3% до введения данных критериев, тем самым приводя к повышенной вероятности гипердиагностики субклинического гипотиреоза. Исходя из этого, на конгрессе Общества эндокринологов в 2016 году обсуждались будущие рекомендации Американской тиреоидной ассоциации о возможности увеличения границы нормальной концентрации ТТГ до 4,0 мМЕ/л.

Наблюдательные исследования изучали влияние субклинического гипотиреоза на исходы беременности, и была найдена связь между несколькими неблагоприятными исходами во многих, но не во всех исследованиях [4–6]. В недавнем проведенном мета-анализе 18 когортных исследований было установлено, что беременные женщины с нелеченым субклиническим гипотиреозом подвержены более высокому риску потери беременности, отслойки плаценты, преждевременного разрыва плодных оболочек и неонатальной смертности по сравнению с женщинами с эутиреозом [7]. Действующие рекомендации предусматривают лечение левотироксином беременных с субклиническим гипотиреозом [8, 9].

Тем не менее, существует недостаточно доказательств для того, чтобы показать, что лечение гормонами щитовидной железы улучшает клинические исходы у беременных с субклиническим гипотиреозом. Более того, в теории полная реализация этих принципов приведет к лечению левотироксином 600 000 беременных женщин ежегодно на территории США [10], что, в свою очередь, увеличит стоимость медицинской помощи и нагрузку на пациентов. Степень, в которой эти рекомендации были реализованы в США, не известна. Мы использовали данные из большой национальной базы данных США, чтобы определить распространенность, эффективность и безопасность лечения гормонами щитовидной железы беременных женщин с субклиническим гипотиреозом.

## Методы

### Массив данных

Мы провели ретроспективный анализ данных из Optum-Labs Data Warehouse – административной базы данных, включающей данные частных страховых полисов в США [11]. База данных содержит информацию о состоянии здоровья более чем 100 миллионов человек в течение более

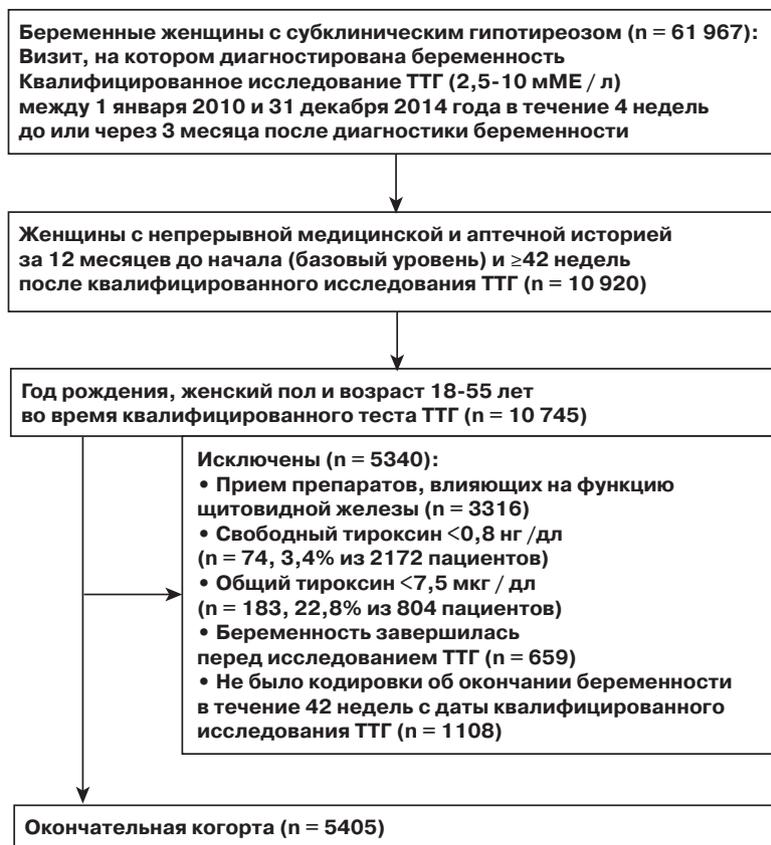


Рис. 1. Блок-схема алгоритма создания когорты

20 лет и включает население различных географических регионов всей территории США, всех рас, национальностей, возрастов и обоих полов [12]. Кроме того, источник содержит данные о медицинских работниках, проводивших лечение (например врач), объекте (например больницы), а также о лекарственных препаратах, которые назначаются амбулаторно. Медицинские данные включали коды диагнозов и коды процедур по МКБ-9-КМ (Международная классификация болезней, девятый пересмотр, клиническая модификация); актуальную терминологию процедур, версия 4 (СРТ-4); общие коды здравоохранения для процедуры, система кодирования; сайт сервисных кодов и специальных кодов манипуляций. Лабораторные данные были доступны для подгрупп на основе соглашений о совместном использовании данных и включали названия тестов, логические идентификаторы и коды, а также результаты тестов. Для доступа к данным по страхованию и здравоохранению мы использовали методы исследования, разрешенные Законом об ответственности (1996).

#### Исследуемая популяция

Используя имеющиеся лабораторные данные, мы идентифицировали всех женщин в возрасте 18–55 лет, которые имели субклинический гипотиреоз с концентрацией ТТГ 2,5–10 мМЕ/л в течение четырех недель до или через три месяца после установления факта беременности в промежутке времени между 1 января 2010 года и 31 декабря 2014 (рис. 1). Мы исключили женщин, которые не имели непрерывной медицинской и аптечной истории в течение 12 месяцев до момента измерения ТТГ (для установления сопутствующих заболеваний и предыдущего использования гормонов щитовидной железы) и, по меньшей мере, 42 недель после того (для выяснения исходов беременности). Если

женщины имели концентрацию тироксина, которая определялась в течение недели после определения ТТГ и была низкой (свободный тироксин <0,8 нг/дл и/или общий тироксин <7,5 мкг/дл), пациенты исключались из анализа, поскольку это указывало на манифестный, а не субклинический гипотиреоз. Мы также исключили женщин с многоплодной беременностью, так как более высокие концентрации хорионического гонадотропина человека при многоплодной беременности снижают эталонные значения ТТГ по сравнению с одноплодной беременностью и, следовательно, могут исказить данные анализа [13]. Мы исключили женщин, принимающих препараты, которые могут влиять на функцию щитовидной железы (амиодарон, метимазол и пропилтиоурацил), получавших гормоны щитовидной железы в течение 12-месячного периода до включения в исследование или не имели необходимой кодировки.

Мы фиксировали исходные характеристики пациенток на момент определения ТТГ, в том числе возраст, расу/этническую принадлежность, доход семьи и регион проживания. Мы классифицировали этническое происхождение как: белые нелатиноамериканского происхождения, черные нелатиноамериканского происхождения, азиаты или латиноамериканцы [14]. Для количественного определения исходных условий коморбидности нагрузки мы использовали индекс коморбидности Charlson в течение одного календарного года до даты тестирования с использованием МКБ-9-КМ. Индекс Charlson является широко используемым показателем, который показывает вес коморбидных патологических состояний и их ассоциации со смертностью за один год [15]. Мы также фиксировали информацию об истории заболеваний щитовидной железы, ожирении, сахарном диабете, гипертонии и невынашивании беременности на основе кодировки МКБ-9-КМ.

# МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Таблица 1

**Исходные характеристики пациентов. Значения представлены числами (процентами), если не указано иное**

Характеристика	Лечение гормонами щитовидной железы			Значение P*
	Да (n=843)	Нет (n=4562)	Всего (n=5405)	
<i>Возраст:</i>				
Среднее значение (СО)	31,7 (4,7)	31,3 (5,2)	31,4 (5,1)	0,08
Медиана (межквартильный диапазон)	32 (29,0-35,0)	31 (28,0-35,0)	31 (28,0-35,0)	
<i>Возрастная группа, лет:</i>				
18-24	49 (5,8)	432 (9,5)	481 (8,9)	0,01
25-34	571 (67,7)	2944 (64,5)	3515 (65,0)	
35-44	220 (26,1)	1163 (25,5)	1383 (25,6)	
45-54	3 (0,4)	23 (0,5)	26 (0,5)	
<i>Концентрация ТТГ, мМЕ/л:</i>				
Среднее значение (СО)	4,8 (1,7)	3,3 (0,9)	3,5 (1,2)	<0,01
Медиана (межквартильный диапазон)	4,6 (3,4-5,7)	3,1 (2,7-3,6)	3,2 (2,8-3,9)	
<i>Концентрация ТТГ в группах, мМЕ/л:</i>				
2,5-4,0	330 (39,1)	3865 (84,7)	4195 (77,6)	<0,01
4,1-10,0	513 (60,9)	697 (15,3)	1210 (22,4)	
<i>Этническая принадлежность</i>				
Белые	465 (55,2)	2686 (58,9)	3151 (58,3)	<0,01
Черные	49 (5,8)	344 (7,5)	393 (7,3)	
Латиноамериканки	100 (11,9)	747 (16,4)	847 (15,7)	
Азиатки	188 (22,3)	614 (13,5)	802 (14,8)	
Неизвестно	41 (4,9)	171 (3,7)	212 (3,9)	
<i>Индекс Charlson:</i>				
0	744 (88,3)	4001 (87,7)	4745 (87,8)	0,77
1	79 (9,4)	461 (10,1)	540 (10,0)	
≥2	20 (2,4)	100 (2,2)	120 (2,2)	
<i>Семейный доход:</i>				
<\$40 000	90 (10,7)	506 (11,1)	596 (11,0)	0,02
\$40 000-\$49 999	41 (4,9)	295 (6,5)	336 (6,2)	
\$50 000-\$59 999	63 (7,5)	290 (6,4)	353 (6,5)	
\$60 000-\$74 999	77 (9,1)	503 (11,0)	580 (10,7)	
\$75 000-\$69 999	139 (16,5)	776 (17,0)	915 (16,9)	
≥\$100 000	309 (36,7)	1686 (37,0)	1995 (36,9)	
Неизвестно	124 (14,7)	506 (11,1)	630 (11,7)	
<i>Регион:</i>				
Средний Запад	64 (7,6)	416 (9,1)	480 (8,9)	<0,01
Северо-восток	215 (25,5)	873 (19,1)	1088 (20,1)	
Юг	369 (43,8)	2404 (52,7)	2773 (51,3)	
Запад	195 (23,1)	869 (19,0)	1064 (19,7)	
Ожирение	52 (6,2)	224 (4,9)	276 (5,1)	0,13
Сахарный диабет	24 (2,8)	127 (2,8)	151 (2,8)	0,92
Гипертензия	22 (2,6)	221 (4,8)	243 (4,5)	<0,01
История привычного невынашивания	23 (2,7)	49 (1,1)	72 (1,3)	<0,01
История болезни щитовидной железы	52 (6,2)	153 (3,4)	205 (3,8)	<0,01

\* –  $\chi^2$ -Тест; Т-тест для непрерывных переменных (возраст, концентрация ТТГ).

### Определение воздействия

Мы разделили когорту на две группы в зависимости от приема пациентками гормонов щитовидной железы после определения базовой концентрации ТТГ. Данные о приеме препаратов были получены из аптечных баз данных. Терапия включала левотироксин, лиотиронин и препараты экстракта щитовидной железы.

### Выявление неблагоприятных исходов

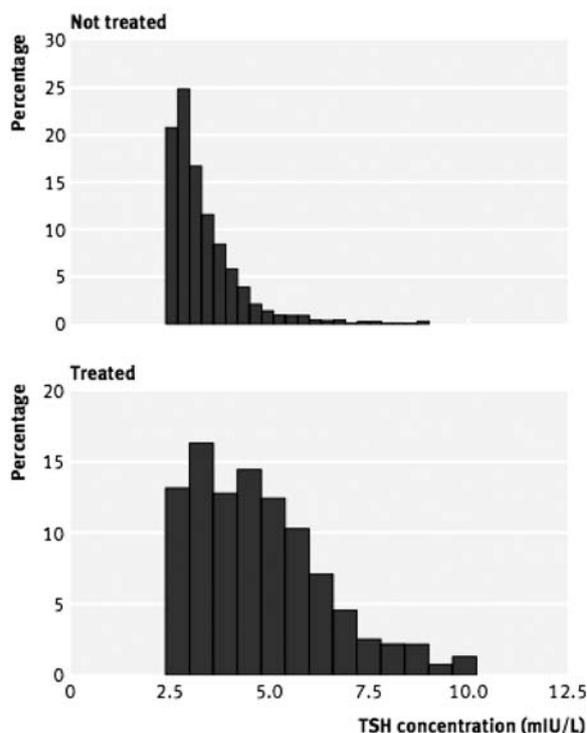
Неблагоприятные исходы беременности определяли с использованием кодов МКБ-9-КМ. Первичным результатом была потеря беременности (выкидыш и мертворождение). Вторичные исходы включали преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, отслойку плаценты, гестационный диабет, гипертензию, преэклампсию, задержку роста плода и тахикардию.

**Участие пациенток**

Ни одна из пациенток не была вовлечена в определение вопроса исследования или измерения результатов, они не были вовлечены в разработку планов или реализации исследования. Ни одной из пациенток не было предложено сообщать о толковании результатов. Не было никаких планов по распространению результатов исследования среди участников исследования.

**Статистический анализ**

Приведены сводные данные о базовых характеристиках пациенток в качестве частоты (в процентах) для категориальных переменных и среднего (стандартное отклонение) или среднего (межквартильный диапазон) для непрерывных переменных. Мы оценивали различия между категориальными переменными с помощью \* –  $\chi^2$ -тестов и между непрерывными переменными путем использования Т-тестов. Многовариантные логистические регрессии использовали для оценки ассоциации лечения гормонами щитовидной железы с неблагоприятными исходами беременности, контролируя при этом потенциальное влияние концентрации ТТГ, возраста, этнической принадлежности, дохода, индекса Charlson, ожирения, истории патологии щитовидной железы и гипертензии. При рассмотрении результатов гестационной гипертензии и преэклампсии мы не включили историю гипертензии в регрессионную модель, так как эти диагнозы взаимно исключают друг друга. При рассмотрении результатов потери беременности мы также контролировали историю невынашивания, которая, как известно, является важным фактором риска [16]. Был проведен анализ предопределенной чувствительности эффекта лечения на все, связанные с беременностью, неблагоприятные исходы, стратифицированные концентрацией ТТГ 4,0 мМЕ/л, до начала лечения, так как эта концентрация будет использоваться в следующем руководстве Американской тиреоидной ассоциации в качестве порогового значения для субклинического гипотиреоза во время беременности и начала лечения. Результаты представлены в виде отношения шансов и 95% доверительного интервала по сравнению с женщинами, не получавшими лечения, в качестве контрольной группы. Мы рассматривали значение Р ниже 0,05 статистически значимым, и все тесты были двусторонними. Использовалась система статистического анализа версии 9.4.



**Рис. 2. Концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в группах с лечением и без**

**Результаты**

**Исходные характеристики**

Мы идентифицировали 5405 женщин с субклиническим гипотиреозом в период с 1 января 2010 года по 31 декабря 2014 года. Из них 843 (15,6%) женщины начали лечение гормонами щитовидной железы; 832 (98,7%) принимали левотироксин в средней дозе 50 мкг (межквартильный диапазон 25–62,5 мкг, средний 52,8 (среднее отклонение 31,8) мкг; диапазон 25–300 мкг), 7 (0,8%) – экстракты щитовидной железы, и 4 (0,5%) – комбинацию левотироксина и лиотиронина.

Таблица 2

**Клинические исходы, связанные с лечением гормонами щитовидной железы (ЩЗ)**

Неблагоприятные исходы*	Абс. число (%) событий		Отношение шансов (95% ДИ)		
	Лечение гормонами ЩЗ (n=843)	Без лечения гормонами ЩЗ (n=4562)	Нескорректированное	Скорректированное	P†
Потеря беременности‡	89 (10,6)	614 (13,5)	0,76 (0,60 до 0,96)	0,62 (0,48 до 0,82)	<0,01
Преждевременные роды	60 (7,1)	236 (5,2)	1,41 (1,05 до 1,88)	1,60 (1,14 до 2,24)	0,01
Преждевременные роды	111 (13,2)	569 (12,5)	1,08 (0,87 до 1,34)	1,14 (0,89 до 1,46)	0,29
Преждевременный разрыв плодных оболочек	42 (5,0)	220 (4,8)	1,04 (0,74 до 1,45)	0,97 (0,66 до 1,42)	0,87
Отслойка плаценты	7 (0,8)	36 (0,8)	1,05 (0,47 до 2,37)	1,60 (0,65 до 3,93)	0,30
Гестационный диабет	101 (12,0)	401 (8,8)	1,41 (1,12 до 1,78)	1,37 (1,05 до 1,79)	0,02
Гестационная гипертензия§	49 (5,8)	221 (4,8)	1,24 (0,90 до 1,70)	1,27 (0,88 до 1,82)	0,21
Преэклампсия§	46 (5,5)	177 (3,9)	1,43 (1,03 до 2,00)	1,61 (1,10 до 2,37)	0,01
Задержка роста плода	78 (9,3)	397 (8,7)	1,07 (0,83 до 1,38)	1,12 (0,84 до 1,50)	0,45
Тахикардия	18 (2,1)	90 (2,0)	1,08 (0,65 до 1,81)	1,77 (1,00 до 3,11)	0,05

\* – С поправкой на возраст и концентрацию ТТГ в качестве непрерывных переменных, этническую принадлежность, доход, индекс Charlson, ожирение и историю болезни щитовидной железы.

† – Для скорректированных результатов. †† – Дополнительно с поправкой на историю потери беременности.

§ – С поправкой на возраст и концентрацию ТТГ в качестве непрерывных переменных, этническую принадлежность, доход, индекс Charlson, ожирение и историю патологии ЩЗ.

Таблица 3

**Взаимоотношение исходной концентрации тиреотропного гормона (непрерывная переменная) с эффектом лечения гормонами щитовидной железы на клинические исходы**

Неблагоприятные исходы *	Значение Р для взаимодействия
Потеря беременности <sup>†</sup>	0,01
Преждевременные роды	0,62
Преждевременные роды	0,97
Преждевременный разрыв плодных оболочек	0,51
Отслойка плаценты	0,84
Гестационный диабет	0,66
Гестационная гипертензия <sup>‡</sup>	0,07
Преэклампсия <sup>‡</sup>	0,22
Задержка роста плода	0,69
Тахикардия	0,41

\* – С поправкой на возраст, этническую принадлежность, доходы, индекс Charlson, гипертензию, ожирение и историю болезни щитовидной железы.

<sup>†</sup> – Дополнительно с поправкой на историю потери беременности.

<sup>‡</sup> – С поправкой на возраст, этническую принадлежность, доходы, индекс Charlson, ожирение и историю болезни щитовидной железы.

средним временем от измерения ТТГ до потери беременности 3,3 (межквартильный диапазон 1,6–5,6) недели.

После поправки на искажающие факторы потери беременности, в частности возраст, концентрацию ТТГ, этническую принадлежность, доходы, индекс Charlson, артериальную гипертензию, ожирение, историю патологии щитовидной железы и репродуктивный анамнез у женщин, получавших лечение, вероятность потери беременности была на 38% ниже по сравнению с женщинами, не получавшими лечения (ОШ 0,62; 95% ДИ от 0,48 до 0,82).

Другие, связанные с беременностью, неблагоприятные исходы также в той или иной степени были связаны с получением терапии (таблица 2). По сравнению с женщинами, которые не получали лечения, пациентки, принимавшие терапию, после проведения коррекции данных имели более высокие шансы преждевременных родов (ОШ 1,60; от 1,14 до 2,24), гестационного диабета (1,37; 1,05 до 1,79), преэ-

Таблица 4

**Клинические исходы, связанные с лечением гормонами щитовидной железы, стратифицированные по концентрации тиреотропного гормона (ТТГ)**

Неблагоприятные исходы *	Отношение шансов (95% ДИ) †		Значение Р для взаимодействия
	ТТГ 2,5-4,0 мМЕ/л	ТТГ 4,1-10,0 мМЕ/л	
Потеря беременности ‡	0,91 (0,65 до 1,23)	0,45 (0,30 до 0,65)	<0,01
Преждевременные роды	1,90 (1,26 до 2,86)	1,37 (0,82 до 2,29)	0,33
Преждевременные роды	1,25 (0,91 до 1,72)	1,01 (0,71 до 1,43)	0,37
Преждевременный разрыв плодных оболочек	1,03 (0,61 до 1,75)	0,88 (0,53 до 1,46)	0,67
Отслойка плаценты	1,42 (0,49 до 4,07)	2,16 (0,36 до 13,03)	0,69
Гестационный диабет	1,40 (0,99 до 1,99)	1,48 (1,00 до 2,18)	0,85
Гестационная гипертензия §	1,76 (1,13 до 2,74)	0,86 (0,51 до 1,45)	0,04
Преэклампсия §	1,75 (1,08 до 2,84)	1,61 (0,91 до 2,88)	0,83
Задержка роста плода	0,96 (0,63 до 1,45)	1,10 (0,74 до 1,63)	0,65
Тахикардия	1,61 (0,84 до 3,09)	1,46 (0,51 до 4,21)	0,88

\* – С поправкой на возраст, этническую принадлежность, доход, индекс Charlson, гипертонию, ожирение и историю болезни щитовидной железы.

<sup>†</sup> – Референс-группы женщин, не получавших лечения.

<sup>‡</sup> – Дополнительно с поправкой на историю потери беременности.

<sup>§</sup> – С поправкой на возраст, этническую принадлежность, доход, индекс Charlson, ожирение и историю болезни щитовидной железы.

Остальные 4562 (84,4%) женщины не получали гормонов щитовидной железы. Процент женщин, получавших лечение, увеличивался с каждым годом исследования: 12% (136/1100) беременных женщин с субклиническим гипотиреозом получали лечение в 2010 году, 15% (161/1094) – в 2011 году, 15% (160/1040) – в 2012 году, 17% (214/1251) – в 2013 году и 19% (172/920) – в 2014 году. Имелись также географические различия в назначении гормонов ЩЗ со значительно большим числом женщин, получавших лечение на Северо-востоке и на Западе, по сравнению со Средним Западом и Югом США (P<0,01).

Среднее время между определением ТТГ и началом гормональной терапии составляло 11 дней (межквартильный диапазон 4–15), а среднее время между определением ТТГ и родами – 30,3 (25,4–32,7) недели. Приверженность пациенток лечению была высокой, со средней долей охвата дней 88%. Из 843 женщин, получавших лечение, 719 (85,3%) имели, по крайней мере, одно исследование концентрации ТТГ в течение периода наблюдения. При последнем измерении ТТГ у 130 (18,0%) женщин концентрация была выше 3 мМЕ/л.

В таблице 1 представлены основные характеристики пациенток. Группы были сходны в отношении среднего возраста, однако группа, не получавшая лечения, включала более высокий процент пациенток в возрасте 18–24 года. Группы не различались в отношении индекса Charlson, ожирения или распространенности сахарного диабета до беременности. Пациентки, получавшие лечение, имели более высокую среднюю концентрацию ТТГ (4,8 (СО 1,7) мМЕ/л) при первичном определении и большую распространенность заболеваний щитовидной железы в анамнезе (например, узловой зоб: n=52; 6,2%) по сравнению с пациентками, не получавшими лечения (3,3 (СО 0,9) мМЕ/л n=153; 3,4%, соответственно) (P<0,01).

На рисунке 2 показано распределение ТТГ в обеих группах. Пациентки, получавшие лечение, имели в анамнезе большую частоту привычного невынашивания беременности (n=23; 2,7%) и гипертензии (n=22; 2,6%) по сравнению с пациентками, не получавшими лечения (n=49; 1,1% и n=221; 4,8% соответственно) (P<0,01).

**Неблагоприятные исходы, связанные с беременностью**

Потеря беременности значительно реже встречалась у женщин, получавших лечение (n=89; 10,6%), чем среди пациенток, не получавших терапии (n=614; 13,5%) (P<0,01), со

лампсии (1,61; от 1,10 до 2,37). Более высокие шансы преждевременных родов у женщин, получавших лечение, сохраняются даже после корректировки на гестационный диабет, гипертонию и преэклампсию (отношение шансов 1,45; от 1,03 до 2,05). Другие, связанные с беременностью, неблагоприятные исходы были сходными в обеих группах. Из 654 (77,6%) женщин, получавших лечение, при повторном измерении концентрации ТТГ во время беременности 18 (2,8%) имели концентрацию ниже 0,1 мМЕ/л, однако ни одна пациентка не имела тахикардии. Мы не обнаружили никакой разницы в частоте тахикардии между группами (принимавшие лечение – 2,1% по сравнению с нелечеными – 2%;  $p = 0,05$ ).

Была обнаружена сильная взаимосвязь между концентрацией ТТГ (непрерывная переменная) и влиянием лечения на потерю беременности (таблица 3). Мы провели анализ эффективности лечения в подгруппах для всех, связанных с беременностью, неблагоприятных исходов, стратифицированных по концентрации ТТГ (таблица 4). Вероятность потери беременности была значительно ниже у женщин, которые получали лечение и имели исходную концентрацию ТТГ 4,1–10 мМЕ/л (ОШ 0,45; от 0,30 до 0,65), но не у тех, у кого исходная концентрация ТТГ была 2,5–4,0 мМЕ/л по сравнению с женщинами, не получавшими лечение (ОШ 0,91; от 0,65 до 1,23) ( $P < 0,01$  для взаимодействия).

И наоборот, риск развития гестационной гипертензии был значительно выше в группе лечения, чем у нелеченых женщин с исходной концентрацией ТТГ 2,5–4,0 мМЕ/л (ОШ 1,76; от 1,13 до 2,74), но был сравним между группами с исходной концентрацией ТТГ 4,1–10,0 мМЕ/л ( $P = 0,04$  для взаимодействия). Не было обнаружено никакой взаимосвязи между концентрацией ТТГ и влиянием лечения на другие неблагоприятные исходы.

Чувствительность анализа данных когорты женщин, получавших лечение, ограничивается использованием только левотироксина. Однако ни один из результатов не был затронут, за исключением взаимоотношения исходной концентрации ТТГ и эффекта использования гормонов щитовидной железы на риск развития гестационной гипертензии ( $P = 0,05$  для взаимодействия).

Почти 80% ( $n = 673$ ) женщин в группе принимавших лечение строго соблюдали режим приема препаратов гормонов щитовидной железы, по меньшей мере, на 80%, в то время как 20,2% ( $n = 170$ ) имели более низкий уровень соблюдения режима. В группе строгого соблюдения режима средний возраст составил 32 года (СО 4,4), в группе с более низким уровнем соблюдения режима – 30,6 года (СО 5,4) ( $P < 0,01$ ). Обе группы также имели различное распределение доходов ( $P = 0,03$ ), но не отличались в отношении других базовых характеристик. При проведении дополнительного анализа связанных с беременностью неблагоприятных исходов, с учетом ограничивающих факторов, не было найдено никакой разницы по сравнению с основными результатами анализа, представленными в таблицах 2 и 4, за исключением изменения значения некоторых клинических исходов, которые могут быть связаны с маленьким размером выборки.

### Обсуждение

Лишь 16% беременных женщин с субклиническим гипотиреозом, включенных в это исследование, получали лечение гормонами щитовидной железы. Клинические рекомендации по лечению субклинического гипотиреоза во время беременности были основаны на недостаточных доказательствах, и наши результаты показывают эффект использования терапии гормонами щитовидной железы на потери беременности и другие, связанные с беременностью, неблагоприятные исходы. Мы обнаружили, что использование гормонов щитовидной железы было связано со снижением риска потери бе-

ременности, однако это также было связано с повышенным риском преждевременных родов, гестационного диабета и преэклампсии. Лечение гормонами щитовидной железы не оказывало никакого заметного влияния на другие важные неблагоприятные исходы. Кроме того, было отмечено преимущество использования терапии гормонами щитовидной железы на потерю беременности только среди женщин с исходным уровнем ТТГ 4,1–10,0 мМЕ/л, а не с концентрацией 2,5–4,0 мМЕ/л, что поднимает вопросы о действующих рекомендациях, которые рекомендуют пороговое значение ТТГ 2,5 мМЕ/л для начала лечения субклинического гипотиреоза при недоступности референтных популяционных значений.

### Сравнение с другими исследованиями

Наше исследование дополняет существующую литературу по оценке рисков и преимуществ лечения левотироксином пациенток с субклиническим гипотиреозом, которые страдают неточностью, умеренным риском смещения, а также отсутствием обобщаемости пациентов за пределами третичных реферальных центров. Хотя ни одно из опубликованных рандомизированных клинических исследований не оценивало влияния применения гормонов щитовидной железы на акушерские исходы в случае субклинического гипотиреоза во время беременности, небольшие наблюдательные исследования показали потенциальную пользу. Проспективное исследование, проведенное в Китае, включало скрининг дисфункции щитовидной железы в первом триместре беременности и обнаружило связь между субклиническим гипотиреозом и потерей беременности, однако не показало каких-либо преимуществ лечения левотироксином [17].

Другое проспективное исследование, проведенное в Италии, в которое включали беременных женщин с уровнем ТТГ выше 2,5 мМЕ/л и положительными концентрациями антител к тиреопероксидазе, показало, что доля женщин, имеющих, по крайней мере, один неблагоприятный акушерский или неонатальный исход в подгруппе, не получавшей лечения, была значительно выше, чем в подгруппе женщин, получавших терапию. Это позволило предположить возможную пользу лечения левотироксином [18]. Эти исследования были ограничены небольшим размером выборки, количеством событий, приводящим к неточности, и некорректированными ковариатами осложнений беременности. Наша группа недавно опубликовала результаты одноцентрового исследования, которое было проведено в академическом центре третьего уровня и включало преимущественно белых беременных женщин с субклиническим гипотиреозом. Мы обнаружили, что лечение левотироксином было связано с уменьшением риска рождения плода с низкой для гестационного возраста массой тела и низкой оценкой по шкале Апгар. Хотя имеющиеся данные о нескольких потенциальных искажающих факторах, в первую очередь социально-экономических и коморбидных акушерских условиях, позволили нам скорректировать анализ данных надлежащим образом. Это исследование также было ограничено его ретроспективно-наблюдательным дизайном и небольшим размером выборки [19].

Таким образом, хотя клинические руководства рекомендуют лечение гормонами щитовидной железы беременных женщин с субклиническим гипотиреозом, эти рекомендации были поддержаны слабыми и непоследовательными научными данными, потенциально ограничивающими их реализацию в рутинной клинической практике. Несмотря на рекомендации Американской тиреоидной ассоциации 2011 года и Общества эндокринологов 2012 года по лечению субклинического гипотиреоза во время беременности [18] менее 16% нашей когорты получали лечение в 2014 г. Кроме того, 1,2% пролеченных женщин получали лечение не левотироксином, что противоречит текущим рекомендациям [18].

Причины таких расхождений, вероятно, многофакторны, как незнание рекомендаций [20], отсутствие доверия к доказательствам в поддержку таких рекомендаций [21], несоответствие практик эндокринологов, семейных врачей и акушеров [22], несоблюдение режима приема левотироксина пациентками [23].

Ассоциация использования гормонов щитовидной железы с клиническим снижением риска потери беременности в нашем исследовании согласуется с предыдущими отчетами [17–19]. С биологической точки зрения, изучение плаценты человека позволяет предположить, что оптимальная концентрация гормонов щитовидной железы необходима для оказания максимального стимулирующего действия на эндокринную функцию трофобласта [24]. Таким образом, потеря беременности в ранние сроки при гипотиреозе может представлять собой прямое следствие недостаточной концентрации гормонов щитовидной железы и, как следствие, снижение эндокринной функции трофобласта. Эти доказательства подтверждают наблюдения, описанные здесь. Тем не менее, мы также обнаружили ассоциацию между лечением гормонами щитовидной железы с повышенным риском других неблагоприятных исходов беременности (преждевременные роды, гестационный диабет и преэклампсия).

Хотя увеличение абсолютного риска было незначительным и это не сравнимо с общей пользой лечения гормонами щитовидной железы, однако вызывает озабоченность по поводу чрезмерного лечения беременных женщин с концентрациями ТТГ 2,5–4,0 мМЕ/л. Эти результаты могут отражать решения врача в отношении лечения, основанные на восприятии риска, в результате чего женщинам с более высоким риском развития осложнений беременности с большей вероятностью будет предложена терапия гормонами щитовидной железы. Это смещение, однако, позволяет укрепить выводы относительно выгоды. Наконец, если пациентки, принимавшие гормоны щитовидной железы, страдающие от осложнений беременности, более часто обращаются за медицинской помощью, чем женщины, не принимающие терапию, то прогноз неблагоприятных исходов беременности, более вероятно, будет установлен среди этих женщин, что может исказить результаты в сторону повышенного риска воздействия приема гормонов щитовидной железы. В качестве альтернативы женщины, принимавшие терапию, могли подвергаться более тщательному последующему наблюдению, раннему выявлению и лечению патологии, в результате чего имели более низкие уровни неблагоприятных исходов по сравнению с пациентками, не принимавшими лечения, которые, возможно, позже обращались за медицинской помощью, что могло повлиять на частоту отрицательных исходов.

#### **Значение для политики здравоохранения**

Как врачи, так и пациентки с субклиническим гипотиреозом во время беременности до сих пор сталкиваются с неопределенностью данных о влиянии гормонального лечения препаратами щитовидной железы на материнские и неонатальные исходы [25]. На основании наших данных, разумным является лечение гормонами щитовидной железы беременных с концентрациями ТТГ 4,1–10,0 мМЕ/л для уменьшения риска потери беременности.

Из-за меньшей величины эффекта в группе с концентрацией ТТГ 2,5–4,0 мМЕ/л и в свете возможного повышенного риска других нежелательных явлений, возможно, потребуются пересмотр рекомендаций относительно данной группы пациенток. Проект рекомендаций для субклинического гипотиреоза во время беременности, представленный на конгрессе Общества эндокринологов в 2016 году, предусматривает лечение левотироксином для женщин с наличием антител к тиреопероксидазе и уровнем ТТГ выше 4,0 мМЕ/л (сильная рекоменда-

ция; умеренное качество доказательств) и может рассматриваться, если ТТГ выше 2,5 мМЕ/л (слабая рекомендация; низкое качество доказательств) или для женщин без антител к тиреопероксидазе (слабая рекомендация, низкое качество доказательств). Кроме того, результаты крупных рандомизированных исследований, таких, как Controlled Antenatal Thyroid Screening, исследовавших уровни ТТГ и осложнения беременности, в ближайшее время, вероятно, предоставят дополнительные научные обоснования для менеджмента субклинического гипотиреоза во время беременности.

#### **Сильные и слабые стороны исследования**

Основные ограничения этого исследования вытекают из его ретроспективно-наблюдательной структуры и использования административных данных, в частности, потенциально неправильной классификации лечебных вмешательств, отсутствия клинических подробностей и смещения отбора, связанных с регистрацией медицинского обслуживания, диагностического тестирования и выбора лечения. Методы, используемые в исследовании, в частности, использование кодов МКБ-9-КМ для установления частоты неблагоприятных исходов беременности, не были ранее валидированы. Мы использовали заполненные рецепты для выяснения воздействия, однако несоблюдение строгого режима приема также могло вызвать искажение наших результатов в направлении снижения эффекта препарата. Тем не менее, так как эти диагнозы устанавливались на основе клинической оценки, мы ожидаем, что их специфичность будет высокой. Optum Labs Data Warehouse, как и любая большая база данных ухода за пациентами, вряд ли будет охватывать выкидыши на очень ранних терминах, многие из которых не распознаются клинически.

Мы не включали концентрации тироксина в исследование, потому что они не были последовательно включены в наш набор данных. В рутинной клинической практике концентрации тироксина редко проверяются у беременных женщин, если нет подозрения на наличие гипотиреоза [2]. Недостаточная информация о концентрации антител к тиреопероксидазе не позволила стратифицировать анализ. Это важное ограничение, так как наличие антител к тиреопероксидазе у беременных женщин с субклиническим гипотиреозом было связано с худшими результатами [26]. Аналогичным образом, ограниченная информация о концентрации ТТГ во время лечения не позволяет провести анализ сравнения верхних и нижних границ нормальных концентраций ТТГ. Данные о гестационном сроке, индексе массы тела, образовании и курении, которые могли бы повлиять на исход беременности, также были недоступны. Кроме того, исследование населения включает пациентов с коммерческой медицинской страховкой; справедливость экстраполяции наших данных на незастрахованных женщин остается неясной. И, наконец, из-за нерандомизированной природы наблюдательных исследований мы не можем делать каких-либо причинно-следственных выводов. Несмотря на тщательную корректировку для нескольких искажающих факторов и социально-экономических характеристик, возможен остаточный эффект искажающих факторов.

Тем не менее, это самое большое национальное исследование гормонального лечения препаратами щитовидной железы беременных с субклиническим гипотиреозом. Большой размер выборки позволил стратифицировать данные по концентрации ТТГ, которые были клинически значимыми. Несмотря на отсутствие информации о точном гестационном сроке во время тестирования ТТГ, распределение дней между тестом и концом беременности свидетельствует о том, что исследования были проведены в начале беременности с последующим ранним началом лечения. Кроме того, наше исследование не ограничивается научными центрами и было

географически и расово разнообразно, отражая тем самым реальную оценку и последствия использования гормонов щитовидной железы у беременных с субклиническим гипотиреозом в США.

### ВЫВОДЫ

Для облегчения процесса принятия решений о начале лечения беременных женщин с субклиническим гипотиреозом клиницистам рекомендуется использовать стандартный подход к принятию решений [27]. При таком подходе врачи могут обсуждать с пациентками неопределенность некоторых рекомендаций по лечению и предоставить полную информацию, которая важна для принятия решения о лечении. Сроки начала лечения гормонами щитовидной железы являются еще одной важной областью исследований. Учитывая, что наблюдаемая польза от использования гормонов щитовидной железы была связана с уменьшением риска потери беременности, события, наиболее часто встречающегося в ранние сроки беременности, лечение может потребоваться

только в первом триместре беременности. Наконец, в начале лечения мониторинг функции щитовидной железы и корректировка дозы имеют важное значение.

В заключение заметим, что это первое национальное исследование с целью оценки эффективности и безопасности применения гормонов щитовидной железы у беременных женщин с субклиническим гипотиреозом. Использование гормонов щитовидной железы было связано с уменьшением риска потери беременности в этой группе населения, особенно с концентрациями ТТГ 4,1–10 мМЕ/л. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять, существуют ли причинно-следственные механизмы, лежащие в основе этой ассоциации. Кроме того, повышенный риск развития других неблагоприятных исходов требует проведения рандомизированных исследований с целью оценки безопасности гормональной терапии препаратами щитовидной железы в этой группе населения. Эти результаты могли бы облегчить информирование пациентов о начале лечения гормонами щитовидной железы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21:1081-125. doi: 10.1089/thy.2011.0087.
2. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:777-84. doi:10.1210/jc.2011-2038.
3. Aguayo A, Grau G, Vela A, et al. Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27: 302-6. doi: 10.1016/j.jtemb.2013.07.002.
4. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ* 2014; 349: g4929. doi:10.1136/bmj.g4929.
5. Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82: 313-26. doi: 10.1111/cen.12605.
6. Sheehan PM, Nankervis A, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F. Maternal thyroid disease and preterm birth: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4325-31. doi: 10.1210/jc.2015-3074.
7. Maraka S, Ospina NM, O'Keefe DT, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2016; 26:580-90. doi:10.1089/thy.2015.0418.
8. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803.
9. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3:76-94. doi: 10.1159/000362597.
10. Center for Disease Control and Prevention. Birth data. 2015. <http://www.cdc.gov/nchs/births.htm>.
11. Wallace PJ, Shah ND, Dennen T, Bleicher PA, Crown WH. Optum Labs: building a novel node in the learning health care system. *Health A (Millwood)* 2014;33:1187-94. doi:10.1377/hlth.2014.0038.
12. Optum. Real world health care experiences. 2015. [https://www.optum.com/content/dam/optum/resources/productSheets/5302\\_Data\\_Assets\\_Chart\\_Sheet\\_ISPOR.pdf](https://www.optum.com/content/dam/optum/resources/productSheets/5302_Data_Assets_Chart_Sheet_ISPOR.pdf)
13. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005;106:753-7. doi:10.1097/O1.AOG.0000175836.41390.73.
14. Hershman DL, Tsui J, Wright JD, Coromilas EJ, Tsai WY, Neugut AI. Household net worth, racial disparities, and hormonal therapy adherence among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1053-9. doi:10.1200/JCO.2014.58.3062.
15. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45:613-9. doi:10.1016/0895-4356(92)90133-8.
16. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990;336:673-5. doi: 10.1016/0140-6736(90)92159-F.
17. Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2012;35:322-5.
18. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1699-707. doi: 10.1210/jc.2009-2009.
19. Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keefe DT, et al. Effects of levothyroxine therapy on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2016;26:980-6. doi: 10.1089/thy.2016.0014.
20. Haymart MR. The role of clinical guidelines in patient care: thyroid hormone replacement in women of reproductive age. *Thyroid* 2010;20:301-7. doi:10.1089/thy.2009.0321.
21. Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Brito JP, Young WF Jr, Montori VM. Is the endocrine research pipeline broken? A systematic evaluation of the Endocrine Society clinical practice guidelines and trial registration. *BMC Med* 2015;13:187. doi:10.1186/s12916-015-0435-z.
22. Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol* 2012;166:49-54. doi:10.1530/EJE-11-0729.
23. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008; 28:437-43. doi:10.1592/phco.28.4.437.
24. Maruo T, Matsuo H, Mochizuki M. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;125:58-66.
25. Maraka S, O'Keefe DT, Montori VM. Subclinical Hypothyroidism During Pregnancy-Should You Expect This When You Are Expecting: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1088-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1348.
26. Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid* 2014; 24:1642-9. doi: 10.1089/thy.2014.0029.
27. Rodriguez-Gutierrez R, Gionfriddo MR, Ospina NS, et al. Shared decision making in endocrinology: present and future directions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4: 706-16. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00468-4.