

ГИПОТИРЕОЗ И ИЗОЛИРОВАННАЯ ГИПОТИРОКСИНЕМИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В.В. Фадеев^{1,2}, С.В. Лесникова¹

¹ Кафедра эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

² ФГУ "Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ", Москва

С.В. Лесникова — канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; В.В. Фадеев — доктор мед. наук, профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ, замдиректора ФГУ "Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ", Москва

Введение

Неблагоприятное влияние дефицита тиреоидных гормонов у беременной женщины на развитие плода активно обсуждается в литературе на протяжении нескольких десятилетий и практически не вызывает сомнений, особенно когда речь идет о явном гипотиреозе со всеми его атрибутами. Диагностика гипотиреоза во время беременности в клинической практике базируется на определении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и св. Т₄. Согласно рекомендациям Эндокринологического общества (США) 2007 г. диагноз гипотиреоз во время беременности, в особенности у женщин, которые являются носительницами антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) устанавливается при уровне ТТГ, превышающем 2,5 мЕд/л [3]. Однако, если обратиться к оригинальному тексту документа, следует заметить, что эта рекомендация дается не совсем напрямую, а речь идет о целевом диапазоне ТТГ на фоне заместительной терапии при уже существующем гипотиреозе. Тем не менее именно из этого текста постепенно возникло уже широко принятое положение о собственно диагностике гипотиреоза во время беременности уже при обнаружении высоконормального уровня ТТГ. Некоторые противоречия этой рекомендации будут обсуждаться ниже, тем не менее необходимо сразу определиться в терминологии и указать на то, что под **гипотиреозом** (как во время беременности, так и вне ее) следует понимать ситуацию, когда у больного повышен уровень ТТГ (выше некоей принятой точки разделения), при этом уровень св. Т₄ может быть в норме (субклинический гипотиреоз (СГ)) или сниженным (явный или манифестный гипотиреоз). Во время беременности необходимость назначения пациентке заместительной терапии L-Т₄ независимо от выраженности гипотиреоза сомнений не вызывает.

Еще один феномен, который специфичен для беременности обозначается термином "**изолированная гестационная гипотироксинемия (ИГГТ)**". Под ним подразумевается ситуация, когда во время беременности при нормальном ТТГ (отсюда изолированная) у женщины определяется сниженный уровень св. Т₄. Более конкретно ИГГТ в научных работах определяется как снижение уровня св. Т₄ ниже 2,5 перцентиля при нормальном уровне ТТГ [2]. У этого феномена, который часто встречается в клинической практике, есть достаточно много противоречий, которые хотелось бы обсудить в этой статье.

Большинство проблем диагностики гипотиреоза, и особенно ИГГТ, связаны с **методическими сложностями определения уровня св. Т₄** во время беременности. Современные методы определения уровня общего Т₄ позволяют достаточно точно оценить этот параметр. Тем не менее за счет повышения в печени продукции тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) во время беременности этот показатель превышает референсный диапазон примерно на 15–20%. В принципе можно было бы разработать референсные диапазоны для уровня общего Т₄ для разных сроков беременности, но в большинстве лабораторий этот тест практически полностью замещен определением уровня св. Т₄. Последний, безусловно, значительно более ценен для общеклинической практики, однако он методически достаточно сложен, поскольку подразумевает определение несвязанного с белками Т₄ в присутствии значительно большего количества связанного гормона. Во время беременности прогрессирующий по мере увеличения срока гестации рост уровня ТСГ приводит к закономерному с методической точки зрения занижению уровня св. Т₄. Исходя из этого, наиболее часто сниженный уровень св. Т₄ определяется на поздних сроках беременности. Так, распространенность ИГГТ по данным различных исследований составляет в начале

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович — 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, ФГУ "Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ". E-mail: walfad@mail.ru

беременности 1,3–3,2% [13, 37], а в общем, за все время гестационного периода до 25,4% (суммируя случаи ИГГТ по всем триместрам). При этом только у 7,1% женщин с ИГГТ выявлялись антитиреоидные антитела, что указывает на отсутствие связи ИГГТ с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) [13].

Отсюда возникает вопрос: как отличить реальную гипотироксинемию, которая потенциально требует назначения заместительной терапии L-T₄ от методически обусловленного занижения уровня св. T₄, не требующего никаких действий? Другими словами, является или нет ИГГТ состоянием, ассоциированным с неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами, и может ли терапия L-T₄ предотвратить возможные неблагоприятные последствия? Забегая вперед, имеющиеся в настоящее время результаты исследований дают нам противоречивые результаты. В большинстве исследований, посвященных гипотироксинемии и ее негативному влиянию на психомоторное развитие детей, оценивалось влияние ИГГТ, развившейся на ранних сроках беременности, непосредственно тогда, когда материнский T₄ играет максимально важную роль в формировании и развитии центральной нервной системы. Можно предположить, что в этой ситуации ИГГТ имеет потенциально наиболее неблагоприятное влияние. Тем не менее в клинической практике эндокринологи, как правило, сталкиваются с проблемой ИГГТ, развивающейся и прогрессирующей начиная со II триместра беременности к III триместру. Клиническое значение этого феномена остается до конца неясным и неисследованным, особенно с учетом того, что именно в этой ситуации в снижении уровня св. T₄ потенциально наиболее велик вклад несовершенства имеющихся методов его определения.

Определение уровня свободного T₄ во время беременности

Доступные в настоящее время иммунометрические методы определения уровня св. T₄ по существу являются приблизительными и оценочными тестами, не являются прямыми методами определения концентрации гормона и очень чувствительны к изменениям уровня связывающих белков [15]. Эти тесты весьма ценны для оценки функции щитовидной железы (ЩЖ) вне беременности особенно с учетом того, что для общей популяции хорошо отработаны референсные диапазоны для уровня свободных тиреоидных гормонов [16].

К основным факторам, которые могут отразиться на результатах определения уровня св. T₄ являются во время беременности повышение уровня ТСГ и неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК)

[16–23]. Кроме того, иммунометрические методы зависят от разведения, температурного режима, буферного состава, аффинности, T₄-связывающей способности сыворотки и концентрации реактива T₄-антитела [24].

Сравнение различных методик измерения св. T₄ показало, что альбумин-зависимые иммунологические методы определяют существенные сдвиги результатов, вплоть до 50% ниже нижней границы референсного диапазона для небеременных [18]. В этом исследовании уровни свободных тиреоидных гормонов оценивались на поздних сроках беременности при помощи 10 различных коммерческих наборов. В итоге была выявлена значительная вариабельность результатов оценки уровня св. T₄ и св. T₃, полученных разными методами. Кроме того, оказалось, что уровни свободных гормонов во время беременности всегда значимо ниже, чем у небеременных женщин (уровень св. T₄ к родам в среднем оказывался ниже на 10–15%, а в ряде случаев – на 30%), при этом такая ситуация имела место как при недостаточном, так и при нормальном потреблении йода.

Сходные данные были получены в исследовании R. Sapin и соавт. [18], в котором уровень св. T₄ оценивался девятью различными иммунометрическими тестами, а также при помощи равновесного диализа. В результате оказалось, что у существенной части женщин без каких-либо признаков патологии ЩЖ и при нормальном ТТГ уровень св. T₄ на поздних сроках беременности был существенно снижен (рис.).

Эта закономерность свидетельствует о необходимости разработки референсных диапазонов для разных сроков беременности, как это сделано для некоторых показателей, например для уровня хорионического гонадотропина. Необходимость в этом ни у кого не вызывает сомнений [20, 21]. Однако технически осуществить разработку референсных диапазонов для уровня св. T₄ для отдельных сроков беременности пока не представляется возможным. Во-первых, уровень св. T₄ в значительной мере зависит от метода его определения, которых очень много; во-вторых, сложности возникнут с выбором референсной популяции, поскольку уровень T₄ будет отличаться в регионах с разным потреблением йода и в разных этнических группах. В связи с этим в клинической практике, к сожалению, приходится ориентироваться на референсный диапазон, предлагаемый производителями тест-систем, который был разработан для общей популяции, из которой всегда исключаются беременные женщины.

Некоторые авторы [17] обсуждают возможность использования определения индекса св. T₄, например индекса поглощения (*resin uptake*), рассчитанного как произведение сывороточного общего T₄ и

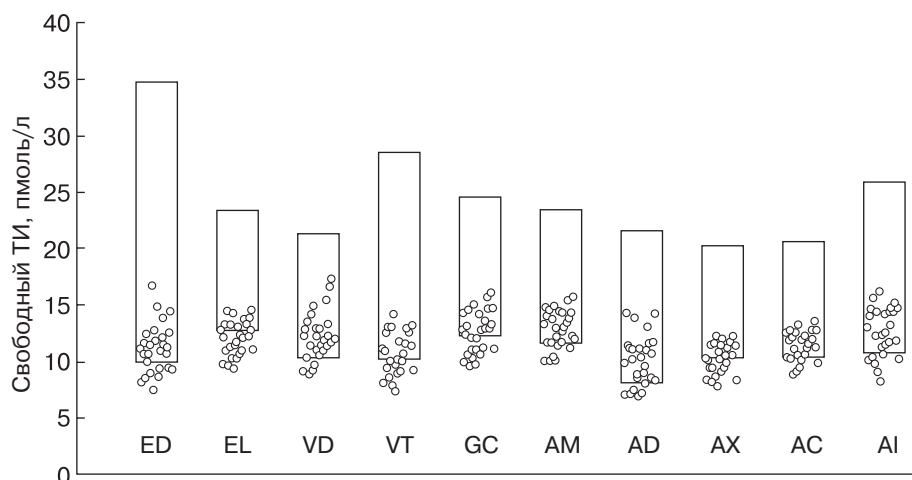


Рис. Уровень св. Т₄ на 9-м месяце беременности, оцененный разными методами [18]. ED – равновесный диализ.

ТСГ. Индекс св. Т₄ остается во время беременности более постоянной величиной и предотвращает ошибочное выявление гипотироксинемии. R.H. Lee и соавт. [17] сообщили о том, что гипотироксинемия, выявленная при рутинном лабораторном обследовании, не была подтверждена при расчете индекса св. Т₄ в 30% случаев.

Теоретически выходом из ситуации могло бы быть использование для определения уровня тиреоидных гормонов таких методов, как жидкостная хроматография тандем-масс-спектрометрия (LC/MS/MS). Этот метод считается значительным шагом вперед в лабораторной диагностике; он имеет более высокую специфичность в сравнении с методами иммуноанализа. Необходимо отметить, что до определения св. Т₄ связанный и несвязанный Т₄ должны быть физически разделены, для чего используются методы равновесного диализа и ультрафильтрации. Эти методы являются очень трудоемкими и дорогостоящими. По сравнению со св. Т₄ измеряемым методом иммуноанализа была выявлена обратная логарифмическая зависимость между ТТГ и концентрацией свободных тиреоидных гормонов, измеренных методом LC/MS/MS [26]. Тем не менее эта корреляция уменьшается по мере увеличения срока беременности ($r = -0,11$ для св. Т₄ методом LC/MS/MS, и $r = -0,06$ для св. Т₄ методом иммуноанализа). Рабочая группа Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) рекомендует использование изотоп-разведения-LC/MS/MS в качестве “золотого стандарта” для измерения св. Т₄ в сыворотке крови [27]. Было показано, что применение LC/MS/MS идеально подходит для разработки надежных и достоверных триместр-специфичных интервалов для св. Т₄ во время беременности [28]. Так, в исследовании В. Yue и соавт. [29] было продемонстрировано, что при использовании равновесно-

го диализа и LC/MS/MS 95% референсные уровни для св. Т₄ во время беременности постепенно уменьшались с увеличением гестационного срока с 1,08–1,82 нг/дл на 14-й неделе беременности до 0,86–1,53 нг/дл на 20-й неделе. При использовании ультрафильтрации в сочетании с LC/MS/MS с разведением изотопа средняя сывороточная концентрация св. Т₄ составила $1,13 \pm 0,23$ нг/дл в I триместре, $0,92 \pm 0,30$ нг/дл во II триместре, $0,86 \pm 0,21$ нг/дл в III триместре и $0,93 \pm 0,25$ нг/дл в группе небеременных женщин [25]. В то же время при использовании прямого метода иммуноанализа на тех же образцах сывороток уровни св. Т₄ были $1,05 \pm 0,22$, $0,88 \pm 0,17$ и $0,89 \pm 0,17$ нг/дл в I, II и III триместрах соответственно. Таким образом, отмечена сильная корреляция св. Т₄ в сыворотке, измеренного с помощью LC/MS/MS, с уровнем св. Т₄, измеренного при классическом равновесном диализе, но корреляция с результатами иммуноанализа была слабой [27]. Тем не менее использование LC/MS/MS в рутинной клинической практике в настоящее время невозможно.

Причины гипотиреоза и гипотироксинемии

Двумя основными причинами дефицита Т₄ во время беременности является йодный дефицит и АИТ. Патогенетическая модель АИТ более проста для понимания: деструкция клеток ЩЖ приводит к снижению продукции Т₄, которая может впервые проявиться именно во время беременности, когда в норме продукция тиреоидных гормонов должна увеличиться примерно на 30–40%. Маркером недостаточности ЩЖ во время беременности при АИТ будет повышение уровня ТТГ. Как указывалось, обнаружение высококонормального ТТГ (более 2,5 мЕд/л) у носительниц антител к ЩЖ рассматривается в качестве показания к превентивному назначению заместительной терапии L-Т₄. Вопрос о том, может ли

АИТ обусловить ИГГТ без повышения уровня ТТГ, остается открытым. Аналогичным образом дело обстоит с послеоперационным гипотиреозом.

Вторая хорошо известная потенциальная причина дефицита тироксина во время беременности – **йодный дефицит**. При этом по имеющимся данным даже легкий йодный дефицит может неблагоприятно отразиться на развитии нервной системы плода. Вопреки принимаемым во всем мире усилиям по организации массовой йодной профилактики, у населения многих регионов, особенно у беременных женщин, не достигается оптимального потребления йода [7–11]. Так, в 2003–2004 гг. исследование The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) в США показало, что американская популяция в целом имела достаточную йодную обеспеченность, оцениваемую по уровню йодурии (до 160 мкг/л). Среди всей популяции (включавшей и беременных и небеременных) женщин репродуктивного возраста медиана йодурии составила 139 мкг/л, тем не менее у 15,1% женщин йодурия была менее 50 мкг/л [7]. Ситуация обстоит еще хуже в Европе, особенно в ряде стран, где нет обязательного йодирования соли. В этих регионах беременные женщины редко потребляют то количество йода, которое рекомендуется ВОЗ (250 мкг/сут) [8]. Так, в Тулузе (юго-запад Франции) у 75% беременных женщин экскреция йода с мочой составила менее 100 мкг/сут [9]. В одной из частей крупного проспективного рандомизированного исследования Controlled Antenatal Thyroid Study (CATS), которое будет обсуждаться ниже, было показано, что медиана йодурии у беременных в Кардиффе (Уэльс, Великобритания) составила 98 мкг/л, а в Турине (Италия) всего 58 мкг/л [10].

Интересно заметить, что в ситуации, когда основным источником йода во время беременности является поваренная соль, ее ограничение, часто рекомендуемое женщинам, закономерно приводит к уменьшению потребления йода. Так, по данным исследования, проведенного в Колумбии, прием соли во время беременности ограничивали 50% женщин, что приводило у них к значимо большему увеличению уровня ТТГ, чем в контрольной группе [12]. Тем не менее в настоящее время большая часть пищи потребляется в системе общественного питания или в готовом виде, и использование йодированной соли при приготовлении пищи в этом секторе во многом решает эту проблему.

Даже в регионе легкого йодного дефицита признаки адаптации тиреоидной системы, особенно во время беременности, проявляются увеличением объема ЩЖ и возрастанием уровня тиреоглобулина [1–6]. Вследствие йодного дефицита, даже умеренного, уровень ТТГ практически никогда не превы-

шает референсный диапазон, в том числе и во время беременности. В регионах с легким и умеренным йодным дефицитом уровень ТТГ практически не отличается от такового в регионах с нормальным потреблением йода. Отсюда возникает вопрос: каким образом тогда реализуется неблагоприятное влияние йодного дефицита на развитие плода, которое было четко продемонстрировано во многих исследованиях, ведь очевидно, что это может происходить только за счет снижения продукции T_4 , структурным компонентом которого является йод? Здесь и возникает концепция изолированной гестационной гипотироксинемии, а ее развитие объясняется следующим образом. В условиях йодного дефицита ЩЖ начинает компенсаторно синтезировать относительный избыток T_3 , особенно на фоне гиперстимуляции хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) в I триместре беременности. Далее избыточная продукция T_3 по механизму отрицательной обратной связи подавляет выработку ТТГ, который остается в пределах нормы. На этом фоне развивается относительный дефицит именно T_4 , который необходим для развития головного мозга, поскольку именно из циркулирующего T_4 интранейрально происходит образование T_3 , оказывающего непосредственные тканевые эффекты. Циркулирующий в крови T_3 существенно менее значим для головного мозга.

Эта теория была разработана в большой серии работ группы под руководством испанской ученой Gabriella Morreale de Escobar. В частности, было показано, что на протяжении I триместра беременности плод обеспечивается T_4 матери, хотя T_4 в фетальном кровотоке примерно в 100 раз ниже, чем в сыворотке крови матери [38, 39]. Развитие же головного мозга плода зависит именно от T_4 , поскольку весь T_3 , находящийся в фетальном мозге, локально образуется из T_4 под действием дейодиназы 2-го типа (D2) [40–42].

Исследование человеческого фетального мозга с 13-й по 20-ю неделю беременности показало специфические онтогенетические изменения тиреоидных гормонов (T_4 , T_3 , rT_3) и различия в активности дейодиназ D2 и D3 в различных областях головного мозга, в том числе в коре и мозжечке. Уровень T_3 повышался в коре головного мозга с 13-й по 20-ю неделю беременности выше верхней границы для взрослых людей, приводя к снижению циркулирующего T_3 . В отличие от этого концентрация T_3 в мозжечке была очень низкой и повышалась только во второй половине беременности, а активность D3 в исследуемых областях мозжечка была наиболее высокой в начале беременности, снижаясь в последующем, что отражает способность D3 предотвращать избыточные концентрации T_3 в различных областях головно-

го мозга на этапе его дифференцировки. В коре была выявлена значительная активность D2, что положительно коррелировало с уровнем T_4 ($r = 0,65$), а активность D3 была очень низкой. Кроме того, было показано, что низкий T_4 матери препятствует нормальному приросту уровня T_3 во всех развивающихся областях мозга плода [43].

У крыс умеренный транзиторный дефицит тиреоидных гормонов матери всего в течение 3 дней на этапе начала формирования коры головного мозга необратимо нарушает миграцию нейронов и цитоархитектонику коры и гиппокампа, если T_4 не назначен своевременно в кратчайшие сроки [44]. Кроме того, состояние йодного дефицита может быть причиной необратимых изменений для развивающегося головного мозга, поскольку тиреоидные гормоны играют главную роль в нескольких нейробиологических процессах, таких как нейрогенез, нейрональная миграция, формирование аксонов и дендритов, миелинизация, синаптогенез и нейротрансмиссия [45, 46]. Таким образом, существуют веские доказательства отрицательного воздействия материнского гипотиреоза и гипотироксинемии на развитие новорожденных [47, 48].

Отсюда следует вывод о том, что изолированная гипотироксинемия, развивающаяся при йодном дефиците, объясняет патогенез неврологических нарушений у плода. Однако можно ли экстраполировать эти данные в клиническую практику, ведь у большинства женщин, которые проживают в регионе йодного дефицита, во время беременности уровень ТТГ находится в пределах референсного диапазона? Чтобы выйти из положения, та гипотироксинемия, которая развивается по описанным механизмам, часто обозначается как **относительная**. То есть уровень св. T_4 находится **в пределах референсного диапазона, но он относительно ниже того, который должен был бы быть при условии нормального потребления йода**. Изолированная же гестационная гипотироксинемия — это ситуация, когда, как указывалось, уровень св. T_4 снижен, а уровень ТТГ в норме. Да и в целом, как указывалось, ИГГТ редко развивается на ранних сроках беременности. Путаница понятий и терминов очевидна, но, увы, в условиях использования современных иммунометрических методов определения уровня св. T_4 с этим приходится мириться.

Таким образом, на клиническом уровне на сегодняшний день практически невозможно четко дифференцировать ИГГТ как лабораторный феномен с изолированной гипотироксинемией, которая имеет патологическое значение. Чисто практически очевидно, что в регионах йодного дефицита во время беременности целесообразна йодная профилактика, которая предотвращает развитие йододефицитных

заболеваний. Кроме того, ИГГТ, как правило, обнаруживается на относительно поздних сроках беременности, когда это, видимо, действительно лабораторный феномен.

Клинические исследования

Несмотря на ограничения методов определения св. T_4 , были проведены многочисленные исследования, которые показали, что низконормальные концентрации св. T_4 у матери (как правило, на относительно ранних сроках беременности) связаны с неблагоприятными последствиями для потомства.

Одно из самых известных исследований по этому вопросу было опубликовано J.E. Haddow и соавт. [30]. Оно показало, что неадекватно леченый гипотиреоз, выявленный у беременных женщин во II триместре, ассоциировался с более низким IQ у их детей, при этом речь шла не о ИГГТ, а об истинном гипотиреозе с повышением ТТГ. В это проспективное исследование авторы отобрали 62 беременные женщины с уровнем ТТГ свыше 98 перцентилей значений всех обследованных беременных женщин ($n = 25\,216$) в сочетании с низким св. T_4 . Детям этих женщин были проведены IQ-тесты (Wechsler Intelligence Scale for Children 3-го пересмотра) в возрасте 7–9 лет, которые показали снижение IQ на 4 пункта в сравнении с контролем ($p = 0,06$). Кроме того, 15% детей, рожденных от матерей с гипотиреозом имели показатели IQ 85 пунктов и ниже в сравнении только с 5% детей от женщин без нарушений функции ЩЖ. Из этих 62 женщин с гипотиреозом 48 не получали лечения L- T_4 во время беременности. Оценка показателей IQ у этих 48 детей показала снижение на 7 пунктов в сравнении с контролем ($p = 0,005$), и 19% этих детей имели показатели IQ 85 пунктов и ниже.

В том же году V.J. Pop и соавт. [31] исследовали взаимосвязь уровня св. T_4 у женщин на протяжении гестационного периода с психомоторным развитием их детей. Дети от матерей с уровнем св. T_4 ниже 5-го и 10-го перцентиля на 12-й неделе беременности имели значимо меньшие показатели по шкале Bayley Psychomotor Developmental Index (PDI) на 10-м месяце жизни в сравнении с детьми от матерей с более высокими уровнями св. T_4 . Положительная корреляция была выявлена между концентрациями св. T_4 на 12-й неделе гестации и показателями PDI у детей. Исследование также показало, что низкие уровни св. T_4 , выявленные на поздних сроках беременности (на 32-й неделе), не оказывали влияния на показатели нервно-психического развития, и если уровень св. T_4 матери приходил в норму с 24-й по 32-ю неделю беременности негативные эффекты при проведении PDI не выявлялись. Та же группа исследователей несколько лет спустя оценила показатели умствен-

ного и моторного развития детей в возрасте 1–2 лет от матерей с гипотироксинемией на 12-й неделе беременности (св. T_4 ниже 10-го перцентиля) [32]. У этих детей отмечалось значимое снижение показателей PDI на 8–10 пунктов в сравнении с детьми, рожденными от матерей с нормальным уровнем св. T_4 (св. T_4 между 50-м и 90-м перцентилями).

Эти данные были подтверждены F. Vermiglio и соавт. [33]. Авторы сравнивали показатели нервно-психического развития детей от матерей из регионов с умеренным дефицитом йода и детей от матерей из регионов с достаточным йодным обеспечением. Результаты показали, что женщины из йододефицитных областей имеют более низкий уровень св. T_4 во время беременности и у их потомства чаще выявлялись дефицит внимания, гиперактивность, снижение IQ в сравнении с контролем.

L. Kooistra и соавт. [34] в 2006 г. показали, что новорожденные от матерей с гипотироксинемией (св. T_4 ниже 10-го перцентиля) на 12-й неделе беременности, осмотренные 3 нед спустя после рождения, по шкале Neonatal Behavioural Assessment имели более низкие показатели индексов ориентации при сравнении с контрольной группой (детей от матерей со св. T_4 между 50-м и 90-м перцентилями). Кроме того, регрессионный анализ показал, что именно св. T_4 в I триместре, но не ТТГ или св. T_4 в более поздние сроки гестации, являлся значимым предиктором этих изменений.

Недавнее исследование в Китае показало, что дети от матерей с нарушениями функции ЩЖ на 16–20-й неделе беременности (СГ, гипотироксинемия, носительство АТ-ТПО) в сравнении с группой контроля имеют значимо более низкие средние показатели моторного и интеллектуального развития. Мультивариантный логистический регрессионный анализ показал, что повышенный ТТГ матери, сниженный общий T_4 и повышенный уровень АТ-ТПО были ассоциированы и с более низкими показателями интеллектуального развития (отношение шансов 15,63, 12,98, и 6,69 соответственно) и более низким моторным развитием (ORs 9,23, 5,52 и 8,25 соответственно) у детей на 25–30-м месяце жизни [35].

Позднее J. Henrichs и соавт. [36] изучили взаимосвязь гипотироксинемии матери с когнитивными функциями в раннем детстве. Авторы провели популяционное когортное исследование 3659 детей и их матерей в Нидерландах. Были выделены женщины с умеренной или тяжелой гипотироксинемией, диагностированной по уровню св. T_4 ниже 5-го и 10-го перцентилей соответственно. Результаты работы показали, что ТТГ матери не влиял на когнитивные показатели, в то время как увеличение св. T_4 являлось предиктором низкого риска задержки речевого раз-

вития в возрасте 30 мес после рождения, и в то же время умеренная и тяжелая гипотироксинемия была ассоциирована с высоким риском речевых нарушений в возрасте 18–30 мес. Тяжелая гипотироксинемия матери в свою очередь являлась предиктором повышенного риска нарушения невербальных когнитивных функций. На основании этих результатов авторы сделали вывод о том, что гипотироксинемия матери является фактором риска задержки познавательных функций в раннем детстве [36]. Необходимо проведение долгосрочного наблюдения для оценки того, сохраняется ли задержка нейропсихического развития, выявленная у детей от матерей с гипотироксинемией на протяжении всего детского возраста.

Противоположные результаты были получены в исследовании, проведенном в Техасе. В.М. Casey и соавт. [37] было проведено исследование образцов сыворотки от 17 298 женщин для определения концентраций ТТГ, св. T_4 и АТ-ТПО в первой половине беременности. Женщины с уровнем св. T_4 ниже 2,5 перцентиля (0,86 нг/дл) при нормальном уровне ТТГ были выделены в группу женщин с ИГГТ ($n = 233$; 1,3%). В результате не было выявлено повышение частоты неблагоприятных исходов беременности в этой группе женщин при сравнении с группой женщин с эутиреозом. В то же время авторы показали, что при СГ значимо возрастает риск преждевременных родов, отслойки плаценты, неонатальной заболеваемости, а также повышение риска развития гестационного сахарного диабета, что, по всей вероятности, может быть объяснимо взаимосвязью СГ с более старшим возрастом и повышенной массой тела беременных женщин. Носительство АТ-ТПО (свыше 50 мЕд/л) было сходным в группе женщин с эутиреозом (4%) и группе с ИГГТ (5%), но встречалось значимо чаще при СГ (31%; $p < 0,001$). Отрицательная корреляция между уровнями ТТГ и св. T_4 отмечалась в группе женщин с эутиреозом и СГ; при ИГГТ значимой корреляции выявлено не было. Таким образом, было показано, что ИГГТ во время беременности не имеет неблагоприятных последствий на перинатальные исходы. Кроме того, в отличие от СГ распространенность носительства АТ-ТПО при ИГГТ была низкой, и не отмечалось корреляции между уровнями ТТГ и св. T_4 .

Всем женщинам с ИГГТ в исследовании М. Moleti и соавт. [13] в регионе легкого йодного дефицита назначался L- T_4 (средняя доза составила 1,65 мкг/кг). Различий по акушерским и перинатальным исходам в группах женщин с эутиреозом и ИГГТ выявлено не было. При этом оценивались риски, связанные с преэклампсией, преждевременными родами, сроками наступления родов, частотой кесарева сечения, весо-ростовыми показателями но-

ворожденного, окружностью головы, медианой по шкале Апгар при рождении.

Два исследования, проведенных в Испании, продемонстрировали неблагоприятное воздействие дефицита йода и позитивный эффект его достаточного потребления, начатого с ранних сроков беременности. P. Verbel и соавт. [49] показали, что позднее добавление йода в 6–10-й неделе (200 мкг йодида калия) у матерей с гипотироксинемией в начале беременности увеличивало риск задержки нейропсихического развития у их детей. В частности, дети от матерей с гипотироксинемией имели низкие показатели в грубой и тонкой моторике, социальной деятельности, в то время как не было выявлено статистически значимых различий по языковому показателю. I. Velasco и соавт. [50] сравнили нейропсихическое развитие младенцев в возрасте 3–18 мес, чьи матери получали 300 мкг йодида калия в течение I триместра беременности (133 случая) с детьми, матери которых не получали йод (61 в группе контроля). Хотя полученные данные не учитывали внешних факторов и исследование не являлось рандомизированным контролируемым, результаты показали, что дети из 1-й группы имели более благоприятную психометрическую оценку, чем дети из группы контроля.

Предварительные результаты самого большого проспективного исследования по назначению левотироксина при гипотиреозе/гипотироксинемии CATS были представлены на Международном тиреологическом конгрессе в Париже в сентябре 2010 г. В проспективном рандомизированном исследовании CATS для оценки функции ЩЖ были обследованы 22 000 женщин на 16-й неделе беременности, которым проводился контроль уровня ТТГ и св. Т₄. В основной группе терапия L-T₄ была начата у беременных женщин с уровнем св. Т₄ ниже 2,5 перцентиля и/или уровнем ТТГ свыше 97,5 перцентиля. В контрольной группе лечение не назначалось. Детям из обеих групп проводилось нейропсихологическое тестирование по шкале Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI-III), которое было выполнено в трехлетнем возрасте. Данные исследования показали, что только у 4,5% женщин отмечалось сочетанное повышение ТТГ и снижение св. Т₄, остальная часть женщин была разделена на 2 группы – либо с повышенным ТТГ, либо со сниженным св. Т₄. Цель исследования состояла в том, чтобы установить имело ли потомство от матерей с нарушением функции ЩЖ задержку нейропсихического развития и было ли оно предотвращено назначением L-T₄. Оценивались средний показатель WPPSI III и процент детей с IQ ниже 85 пунктов. Первичный анализ не выявил никаких существенных различий. Дополнительный анализ, при кото-

ром были исключены женщины, не принимавшие назначенную терапию L-T₄, показал значимо более высокий процент детей с IQ ниже 85 пунктов в нелеченной группе. Необходимо отметить, что главный исследователь CATS профессор J. Lazaguз заявил, что эти данные должны быть расценены как предварительные и последующие результаты будут скоро представлены. В частности, пока не были выявлены отличия показателей IQ у детей в трех леченых подгруппах (повышен ТТГ, снижен св. Т₄, повышен ТТГ + снижен св. Т₄). На результаты исследования может повлиять тот факт, что терапия L-T₄ была начата на относительно поздних сроках (около 16 нед).

Кроме того, в обозримом будущем ожидаются результаты еще одного проспективного исследования (Thyroid Therapy for Mild Thyroid Deficiency in Pregnancy) – речь идет о рандомизированном исследовании назначения L-T₄ во время беременности женщинам с СГ. То есть часть беременных женщин с заведомым СГ получит L-T₄, а часть – плацебо. Интеллектуальное развитие детей будет оцениваться в возрасте 5 лет, при этом исследование начато в 2006 г. и будет закончено в 2015-м.

Выводы

Нарушения функции ЩЖ часто развиваются во время беременности, поскольку в этот период существенно возрастает потребность в тиреоидных гормонах. Диагностика нарушений функции ЩЖ во время беременности сталкивается с рядом объективных сложностей, которые пока не могут быть полностью преодолены и связаны с техническим несовершенством имеющихся методов оценки уровня тиреоидных гормонов. Как и в обычной практике, оценка функции ЩЖ базируется на определении уровня ТТГ и тиреоидных гормонов, при этом необходимо иметь в виду следующие закономерности.

1. В первой половине беременности уровень ТТГ снижен (или даже подавлен) у 30% женщин, при этом примерно у 2% женщин это сопровождается повышением уровня св. Т₄ (транзиторный гестационный гипертиреоз). Эта ситуация в подавляющем большинстве случаев не требует никакой коррекции, но ее необходимо дифференцировать с тиреотоксикозом, развивающемся при болезни Грейвса.

2. Верхний референсный диапазон для уровня ТТГ в I триместре беременности снижен с 4,0 до 2,5 мЕд/л. Согласно Международным клиническим рекомендациям 2007 г. следует поддерживать низконормальный уровень ТТГ на фоне заместительной терапии уже имеющегося гипотиреоза, тем не менее косвенно это оказалось равносильно рекомендации о начале заместительной терапии у носительниц АТ-ТПО уже при ТТГ, превышающем 2,5 мЕд/л. Доказа-

тельную базу для этих рекомендаций можно считать недостаточной, но они уже широко внедрены в клиническую практику.

3. Уровни общих T_4 и T_3 во время беременности в норме всегда повышены (примерно на 15–20%), что связано с прогрессивно растущим по мере увеличения сроков беременности уровнем ТСГ.

4. Определение уровня св. T_4 рутинными иммунометрическими методами сопровождается значительными сложностями; референсные диапазоны для уровня св. T_4 для отдельных сроков беременности и регионов с разным потреблением йода отсутствуют.

5. Уровень св. T_4 в норме постепенно снижается от I к III триместру, что не связано с постепенным снижением функции ЩЖ, а обусловлено методикой определения св. T_4 и многочисленными факторами “занижающими” уровень св. T_4 по мере увеличения срока беременности, одним из наиболее значимых из которых является ТСГ.

6. Во второй половине беременности, и особенно на поздних сроках, очень часто встречается феномен изолированной гестационной гипотироксинемии – снижение уровня св. T_4 при нормальном уровне ТТГ. На поздних сроках беременности по имеющимся данным этот феномен не требует коррекции, поскольку, как правило, обусловлен искусственным “занижением” уровня св. T_4 современными методами его определения.

7. Изолированная гестационная гипотироксинемия на ранних сроках беременности встречается достаточно редко, и ее патогенез остается не вполне понятным. При этом на сегодняшний день отсутствует достаточно данных, позволяющих рекомендовать ее коррекцию препаратами тиреоидных гормонов.

Список литературы

1. *Glinoe D., De Nayer P., Delange F.* et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. V. 80. P. 258–269.
2. *Negro R., Soldin O.P., Obregon M.-J., Stagnaro-Green A.* Hypothyroxinemia and Pregnancy // *Endocrin. Pract.* 2011. V. 17. P. 1–24.
3. *Abalovich M., Amino N., Barbour L.A.* et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 92. P. S1–47.
4. *Pedersen K.M., Laurberg P., Iversen E.* et al. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function induced by iodine supplementation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. V. 77. P. 1078–1083.
5. *Romano R., Jannini E.A., Pepe M.* et al. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991. V. 164. P. 482–485.
6. *Liesenkötter K.P., Göpel W., Bogner U.* et al. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy // *Eur. J. Endocrinol.* 1996. V. 134. P. 443–448.
7. *Caldwell K.L., Miller G.A., Wang R.Y.* et al. Iodine status of the U.S. population, National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004 // *Thyroid.* 2008. V. 18. P. 1207–1214.
8. *Andersson M., de Benoist B., Delange F., Zupan J.* Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation // *Public. Health. Nutr.* 2007. V. 10. P. 1606–1611.
9. *Caron P., Hoff M., Bazzi S.* et al. Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters // *Thyroid.* 1997. V. 7. P. 749–754.
10. *Pearce E.N., Lazarus J.H., Smyth P.P.* et al. Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 95. P. 3207–3215.
11. *Elnagar B., Eltom A., Wide L.* et al. Iodine status, thyroid function and pregnancy: study of Swedish and Sudanese women // *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998. V. 52. P. 351–355.
12. *Sack J., Goldstein A., Charpak N.* et al. Postpartum maternal hyperthyrotropinemia in an area in which iodine supplementation is required // *Thyroid.* 2003. V. 13. P. 959–964.
13. *Moleti M., Lo Presti V.P., Mattina F.* et al. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. V. 160. P. 611–617.
14. *Moleti M., Lo Presti V.P., Campolo M.C.* et al. Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 93. P. 2616–2621.
15. *Fritz K.S., Wilcox R.B., Nelson J.C.* Quantifying spurious free T_4 results attributable to thyroxine-binding proteins in serum dialysates and ultrafiltrates // *Clin. Chem.* 2007. V. 53. P. 985–988.
16. *d’Herbomez M., Forzy G., Gasser F.* et al. Clinical evaluation of nine free thyroxine assays: persistent problems in particular populations // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003. V. 41. P. 942–947.
17. *Lee R.H., Spencer C.A., Mestman J.H.* et al. Free T_4 immunoassays are flawed during pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. V. 200. P. 260.
18. *Sapin R., d’Herbomez M., Schlienger J.L.* Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy // *Clin. Lab.* 2004. V. 50. P. 581–584.
19. *Sapin R., d’Herbomez M.* Free thyroxine measured by equilibrium dialysis and nine immunoassays in sera with various serum thyroxine-binding capacities // *Clin. Chem.* 2003. V. 49. P. 1531–1535.
20. *Roti E., Gardini E., Minelli R.* et al. Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns // *J. Endocrinol. Invest.* 1991. V. 14. P. 1–9.
21. *Klee G.G., Post G.* Effect of counting errors on immunoassay precision // *Clin. Chem.* 1989. V. 35. P. 1362–1366.
22. *Levinson S.S.* Antibody multi-specificity in immunoassay interference // *Clin. Biochem.* 1992. V. 25. P. 77–87.

23. Ward G., McKinnon L., Badrick T. et al. Heterophilic antibodies remain a problem for the immunoassay laboratory // *Am. J. Clin. Pathol.* 1997. V. 108. P. 417–421.
24. Toft A.D., Beckett G.J. Measuring serum thyrotropin and thyroid hormone and assessing thyroid hormone transport / In: Braverman L.E., Utiger R.D. (eds): *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. P. 329–344.
25. Negro R., Formoso G., Mangieri T. et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 91. P. 2587–2591.
26. Jonklaas J., Kahric-Janjic N., Soldin O.P., Soldin S.J. Correlations of free thyroid hormones measured by tandem mass spectrometry and immunoassay with thyroid-stimulating hormone across 4 patient populations // *Clin. Chem.* 2009. V. 55. P. 1380–1388.
27. 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. V. 17. P. 303–311.
28. Thienpont L.M., van Uytanghe K., Beastall G. et al. Report of the IFCC working group for standardization of thyroid function tests, part 2: Free thyroxine and free triiodothyronine // *Clin. Chem.* 2010. V. 56. P. 902–911.
29. Yue B., Rockwood A.L., Sandrock T, La'ulu S.L. Free thyroid hormones in serum by direct equilibrium dialysis and online solid-phase extraction-liquid chromatography/tandem mass spectrometry // *Clin. Chem.* 2008. V. 54. P. 642–651.
30. Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 34. P. 549–555.
31. Pop V.J., Kuijpers J.L., van Baar A.L. et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy // *Clin. Endocrinol.* 1999. V. 50. P. 147–148.
32. Pop V.J., Brouwers E.P., Vader H.L. et al. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study // *Clin. Endocrinol.* 2003. V. 59. P. 282–288.
33. Vermiglio F., Lo Presti V.P., Moleti M. et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency disorder in developed countries // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 89. P. 6054–6060.
34. Kooistra L., Crawford S., van Baar A.L. et al. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy // *Pediatrics.* 2006. V. 117. P. 161–167.
35. Li Y., Shan Z., Teng W. et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months // *Clin. Endocrinol.* 2010. V. 72. P. 825–829.
36. Henrichs J., Bongers-Schokking J.J., Schenk J.J. et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the Generation R study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 95. P. 4227–4234.
37. Casey B.M., Dashe J.S., Spong C.Y. et al. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2007. V. 109(5). P. 1129–35.
38. Contempré B., Jauniaux E., Calvo R. et al. Detection of thyroid hormone in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. V. 77. P. 1719–1722.
39. Calvo R.M., Jauniaux E., Gulbis B. et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. V. 87. P. 1768–1777.
40. Calvo R.M., Obregón M.J., Ruiz de Oña C., Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G. Congenital hypothyroidism, as studied in rats: Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain // *J. Clin. Invest.* 1990. V. 86. P. 889–899.
41. Obregon M.J., Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G. The effects of iodine deficiency on thyroid hormone deiodination // *Thyroid.* 2005. V. 15. P. 917–929.
42. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 18. P. 225–248.
43. Kester M.H.A., Martínez de Mena R., Obregón M.J. et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: Major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 89. P. 3117–3128.
44. Lavado-Autric R., Ausó E., Garcia-Velasco J.V. et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny // *J. Clin. Invest.* 2003. V. 111. P. 1073–1082.
45. Ausó E., Lavado-Autric R., Cuevas E. et al. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico genesis alters neuronal migration // *Endocrinol.* 2004. V. 145. P. 4037–4047.
46. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy *Public Health. Nutr.* 2007. V. 10. P. 1554–1570.
47. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 85. P. 3975–3987.
48. Berbel P., Obregón M.J., Bernal J. et al. Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge // *Trends Endocrinol. Metab.* 2007. V. 18. P. 338–343.
49. Berbel P., Mestre J.L., Santamaría A. et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation // *Thyroid.* 2009. V. 19. P. 511–519.
50. Velasco I., Carreira M., Santiago P. et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 94. P. 3234–3241.
51. Bibbins-Domingo K., Chertow G.M., Coxson P.G. et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease // *N. Eng. J. Med.* 2010. V. 362. P. 590–599.
52. Soldin O.P., Pearce E.N., Stagnaro-Green A. Dietary salt reductions and cardiovascular disease // *N. England. J. Med.* 2010. V. 362. P. 2224.

De Gustibus

“УРОКИ ЧЕРНОБЫЛЯ И СКРИНИНГ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ”

Г.А. Герасимов

К моменту выхода этого номера журнала в свет в России, Украине и Беларуси будут отмечать 25-летнюю годовщину аварии на Чернобыльской АЭС. Вот уже четверть века прошло после этого трагического события, которое так сильно повлияло на судьбы миллионов людей и всей страны в целом.

Напомню, как это было. Примерно в 1 ч 24 мин 26 апреля 1986 г. на 4-м энергоблоке Чернобыльской АЭС произошел взрыв, который полностью разрушил реактор, и в окружающую среду было выброшено большое количество радиоактивных веществ, в первую очередь изотопов йода. Чернобыльская авария была одна из крупнейших в истории техногенных катастроф как по количеству погибших и пострадавших от ее последствий людей, так и по экономическому ущербу и масштабам воздействия на природную среду. На момент аварии Чернобыльская АЭС была самой мощной в СССР и располагалась на достаточно населенной территории Украины в непосредственной близости от Беларуси и западных областей России. В течение первых 3 мес после аварии погиб 31 человек, 134 человека перенесли лучевую болезнь той или иной степени тяжести, более 115 тыс. человек были эвакуированы из 30-километровой зоны. Для ликвидации последствий были мобилизованы значительные ресурсы: более 600 тыс. человек участвовали в ликвидации последствий аварии.

Для меня эти события имели и личную составляющую. В середине июля 1986 г. я был отозван из отпуска и по приказу Минздрава РСФСР направлен для участия в крупномасштабной диспансеризации населения, которая охватила несколько западных районов Брянской области на границе с Украиной и Белоруссией, которые наиболее пострадали при аварии на ЧАЭС. Хотя никто не делал особого секрета из этого мероприятия, которое охватило порядка 120 тыс. человек, однако никаких упоминаний об этом ни в то время, ни даже спустя многие годы в печати я не встречал. Основной причиной проведения этого обследования, как полагают, была переоценка непосредственной опасности повышенного радиационного фона для населения. Был проведен забор, консервация и транспортировка в Москву десятков тысяч проб крови для выявления острых поврежде-

ний щитовидной железы¹ (ЩЖ). Эти опасения, к счастью, не подтвердились.

В этой командировке я проработал несколько недель эндокринологом на базе Злынковской ЦРБ и ежедневно принимал десятки людей с эндокринной патологией, выявленной врачами на первичном диспансерном приеме. Некоторых жителей привозили из столь дальних деревень, что они даже не знали о произошедшей недавно аварии. Впервые там я увидел гигантские зобы у нескольких пожилых женщин, что заставили меня усомниться в полной и безоговорочной ликвидации эндемического зоба в СССР. Впрочем, и менее очевидные формы зоба встречались довольно часто.

Как известно, из-за режима секретности профилактика специальными препаратами йода (таблетки, 100 мг) была начата с большим опозданием (после 7 мая) и охватила относительно незначительную часть населения пострадавших территорий. Часть жителей узнала о необходимости такой профилактики по радио от “вражеских голосов” (“Би-Би-Си”, “Голос Америки” и других) и принимала йод по своему разумению — от нескольких таблеток антиструмина до раствора Люголя столовыми ложками. По незнанию и состраданию родители отдавали свои йодные таблетки детям, что пользы им не принесло совсем. По моему мнению, вообще пользы от этой диспансеризации было мало, а вот нарастанию панических настроений среди населения она способствовало точно.

Четыре года спустя, летом 1990 г., ЭНЦ РАМН направил меня в качестве эксперта на одно из первых заседаний экспертной группы ВОЗ по оценке последствий аварии на ЧАЭС. К этому времени занавес секретности был частично снят, и советское правительство пригласило для проведения независимой оценки специалистов МАГАТЭ и ВОЗ. Эта встреча в Обнинске мне запомнилась тем, что именно здесь было впервые официально признано резкое увеличение заболеваемости раком ЩЖ у детей из пострадавших при аварии районов. Когда в 1989 г. белорусские онкологи сообщили о 100 новых случаях рака ЩЖ у детей, им никто не поверил, так как в доаварийный период в Белоруссии у детей в год регистрировалось только 1–3 случая этого заболева-

ния. Эта находка не укладывалась в расчеты, которые предрекали много меньшую заболеваемость онкологической патологией. В конце концов, ВОЗ пригласила в Минск профессора-морфолога из Швейцарии, который подтвердил диагноз в 95% случаев. Эти данные всех шокировали, и на следующее десятилетие доклады по радиационно-индуцированному раку ЩЖ у детей стали самыми популярными на всех тиреологических конгрессах. Потом, кстати, знакомые радиологи мне приватно рассказывали, что первоначальные расчеты по влиянию внутреннего облучения на ЩЖ не принимали во внимание наличие йодного дефицита на пострадавших при аварии территориях. В те времена йодная профилактика многим казалась уже решенной задачей, и особенно контроля над ввозом и качеством йодированной соли уже не было. Печально, что ситуация мало изменилась и через 25 лет после Чернобыльской аварии.

Рост заболеваемости раком ЩЖ стал поводом для массовых медицинских обследований населения в пострадавших районах, особенно детей, родившихся до середины 1986 г. Большую помощь тогда оказали японские специалисты и Фонд Сасакава, а также правительства европейских стран и ВОЗ. Медицинские учреждения были оснащены новым оборудованием, в том числе для ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ, созданы мобильные бригады из числа сотрудников профильных НИИ Москвы, Санкт-Петербурга, Обнинска и других городов.

Всего с 1986 по 2002 гг., по данным ВОЗ, у детей от 0 до 14 лет было диагностировано 3822 случая рака ЩЖ, в том числе 1711 – в Беларуси, 1762 – в Украине и 349 – в 4 наиболее пострадавших регионах России. Кроме того, у подростков в возрасте 15–18 лет было выявлено 299 случаев рака ЩЖ в Беларуси, 582 – в Украине и 134 – в 4 регионах России². При этом лишь относительно небольшая часть больных была выявлена при помощи активного скрининга; большинство пациентов самостоятельно обратились в медицинские учреждения.

Сказанное ни в коем случае не ставит под сомнение обоснованность проведения массовых обследований населения пострадавших районов в период с 1990 по 2000 гг. Следует иметь в виду, что большая часть пострадавших регионов, особенно в России, являлись сельской глубинкой со слаборазвитой системой медицинской помощи населению. От Злынки или Новозыбокова до Брянска надо было добираться более 200 км на автобусе или поезде.

Вместе с тем особую ситуацию в пострадавших районах совершенно нецелесообразно было переносить на всю страну в целом. Однако именно с этого времени на всех необъятных просторах России началось массовое “узиканье” населения с обязательным обследованием ЩЖ. Результатом этого явилась “эпидемия” так называемых узлов ЩЖ, при этом размеры многих не превышали 3–5 мм.

Тему скрининга заболеваний ЩЖ на страницах этого журнала можно и нужно продолжить далее, но стоит все же остановиться на ряде ключевых моментов. В медицине скринингом называют комплекс мероприятий для выявления заболеваний среди лиц, у которых отсутствуют какие-либо симптомы и проявления патологии. Скрининг бывает всеобщим (когда он проводится среди всего или подавляющего большинства населения страны или региона) и целенаправленным в определенных группах риска. Целью скрининга является раннее выявление патологии среди населения с целью снижения смертности и нетрудоспособности за счет раннего и предположительно более эффективного лечения.

Примерами всеобщего скрининга является обследование всех новорожденных на врожденный гипотиреоз и фенилкетонурию. К ним также можно отнести внутрикожную реакцию Манту для выявления контакта с туберкулезом, а также проводимые среди школьников осмотры стоматологом для выявления кариеса. Целенаправленный скрининг проводится среди лиц, имеющих предрасположенность к той или иной патологии. Это может быть и наследственная предрасположенность к определенным видам новообразований, и профессиональные вредности, и контакты с инфекционными больными, и т. п. Вследствие этого в медицинской практике термин “скрининг” используется как краткий синоним всей системы ранней диагностики распространенных заболеваний, что, наверное, нельзя считать правильным.

Вместе с тем еще в 1968 г. ВОЗ были представлены 10 основных принципов медицинского скрининга, которые не потеряли актуальность до настоящего времени³.

1. Заболевание само по себе должно быть достаточно серьезным и представлять достаточную угрозу здоровью и жизни человека.
2. Должны существовать эффективные методы лечения выявляемого заболевания.
3. Также должны быть доступны учреждения для проведения дальнейшей диагностики и лечения выявленной патологии.

¹ Харченко В.П., Щербенко О.И. http://vestnik.mcr.ru/vestnik/v10/papers/harch3_v10.htm

² Health effects of the Chernobyl accident and special health care programs. WHO, 2006.

³ Wilson J.M.G., Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. WHO Chronicle, 1968. V. 22. N 11. P. 473.

4. У заболевания должна существовать латентная фаза, в период которой скрининг наиболее эффективен.

5. Должны существовать достаточно надежные тесты или методики для проведения скрининга данного заболевания.

6. Эти тесты должны быть культурологически приемлемыми для населения.

7. Должно быть достаточно хорошее понимание естественного течения данного заболевания и его исходов.

8. Должны быть четкие рекомендации по лечению этого заболевания.

9. Экономические затраты на выявление заболевания должны быть в целом экономически сбалансированы с дальнейшими расходами на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов с данной патологией.

10. Скрининг должен быть постоянным процессом, а не разовым проектом.

Исходя из данных принципов, не вызывает никакого сомнения, например, необходимость проведения общенационального скрининга врожденного гипотиреоза у новорожденных. Такой скрининг в России проводится постоянно, и это является большим достижением. В равной степени в течение 1990-х годов был показан скрининг патологии ЩЖ у жителей пострадавших районов, которым на момент аварии было от 0 до 14 лет (даже в том случае, если по прошествии 10–15 лет они имели уже собственных детей).

Но при этом вряд ли оправданной является рекомендация по снижению референсного значения ТТГ в крови и призывы к более активному наблюдению за лицами с “высоконормальным” уровнем ТТГ. Критический анализ такого рода рекомендаций был проведен в недавней статье М. Свиридоновой и В. Фадеева⁴.

Действительно, в общей популяции уровень ТТГ у 97% лиц не превышает 5 мЕд/л. При исключении из выборки носителей антител к ткани ЩЖ и лиц, имеющих зоб или ближайших родственников с тиреоидной патологией, лишь в 8% случаев уровень ТТГ превышает 2,5–3 мЕд/л. Национальная академия клинической биохимии США еще в 2003 г. опубликовала данные о том, что уровень ТТГ, превышающий 2,5 мЕд/л, может являться предиктором развития гипотиреоза.

Но каковы могут быть экономические и человеческие последствия снижения этого норматива? Если уровень ТТГ в крови больше 5 мЕд/л встречается

у 3% населения, а свыше 2,5 мЕд/л – у 8%, то на миллион населения эта разница (5%) может обернуться 50 тыс. дополнительных визитов к врачу, повторных определений ТТГ, тироксина в крови, УЗИ ЩЖ и т. п. Обоснованы ли эти дополнительные многомиллионные расходы для выявления некоего количества новых случаев субклинического гипотиреоза, не требующего обычно заместительной терапии?

То же самое можно сказать и о многочисленных случаях выявления “узлов” ЩЖ размером менее 10 мм, при которых в принципе никаких последующих диагностических шагов проводить не следует. Важно помнить, что скринингу подвергаются не чугунные болванки или стальные трубы для газопроводов, а живые люди со своими страхами, сомнениями, надеждами и разочарованиями. Как мы знаем, далеко не все методы скрининга являются совершенными. Некоторые обладают высокой чувствительностью (то же УЗИ), но низкой специфичностью, что приводит к большому числу ложноположительных результатов. Другие методы могут быть менее чувствительными (например, флюорография грудной клетки) и приводить к ложноотрицательным результатам. К отрицательным последствиям скрининга можно отнести:

– неблагоприятные последствия самой процедуры скрининга (стресс, волнения, радиационное облучение и т. д.);

– стресс и лишние волнения при ложноположительных результатах скрининга;

– ненужные, а иногда небезопасные манипуляции, включая оперативное лечение, проводимые для диагностики и лечения при ложноположительных результатах скрининга;

– “Во многой мудрости много печали; и кто умножает познания, умножает скорбь” – эта ценная мысль царя Соломона особенно актуальна, если выявленное заболевание уже или еще неизлечимо;

– напротив, при ложноотрицательном результате возникает успокоенность, которая увеличивает сроки постановки правильного диагноза и может неблагоприятно повлиять на прогноз заболевания;

– избыточное или бессмысленное использование сил и средств здравоохранения, которые можно было бы с пользой применить в других случаях.

Есть и еще одна сторона проблемы скрининга, которая часто не оценивается врачами и даже организаторами здравоохранения. Если цель скрининга – наиболее ранняя диагностика какого-либо заболевания, то еще более важной задачей этой програм-

⁴ Свиридонова М.А., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Фадеев В.В. Возможные последствия сужения референсного интервала для уровня ТТГ // Клини. экспер. тиреоидол. 2009. №2. Т. 5. С. 30–33.

мы является снижение смертности, инвалидизации и других тяжелых последствий этой патологии.

Так, недавно было опубликовано результаты 8-летнего исследования, проведенного Национальным институтом рака США, которые показали, что скрининг активных курильщиков методом компьютерной томографии (КТ), использующей низкие дозы облучения, на 20% снижает смертность от рака легких по сравнению с обычной рентгенографией⁵. Это не означает, что ранее использовавшиеся методы не выявляли новые случаи рака. Просто их выявление (видимо, недостаточно раннее) не приводило в конце концов к позитивному итогу – снижению смертности от данной патологии.

В равной мере нет никаких доказательств того, что массовое “узиканье” ЩЖ, выявление в ее тка-

ни узлов больших или малых размеров, их пункция и дальнейшее оперативное лечение снижают смертность от рака ЩЖ, уменьшает число нетрудоспособных лиц (думаю, даже увеличивает) или повышает качество жизни пациентов. Если у кого-то есть такие сведения, то было бы крайне интересно узнать подробности. То есть на практике вся эта суэта вокруг узлов – это поиск иголки (т. е. случаев клинически значимого рака ЩЖ) в стоге сена. При этом обычно эту иголку находят не путем кропотливого ворошения стога, а когда эта иголка сама вылезает наружу и колет в чувствительные места.

Может быть, это кому-то и не по вкусу, но дискуссию о разумных пределах скрининга патологии ЩЖ надо продолжить и далее.

⁵ <http://radiology.rsna.org/cgi/content/abstract/radiol.10091808>