

J. Lazarus, R.S. Brown, C. Daumerie, A. Hubalewska-Dydejczyk, R. Negro, B. Vaidya

Рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации по ведению субклинического гипотиреоза у беременных и детей

Достигнутый за последние два десятилетия прогресс в понимании физиологии щитовидной железы во время беременности привел к признанию неблагоприятных последствий субклинического гипотиреоза (СКГ) для организма матери и ребенка. Кроме того, недавнее исследование Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association – ETA) показало значительные различия в ведении СКГ во время беременности в реальной клинической практике. Поэтому ETA создала рабочую группу для разработки рекомендаций по данному вопросу. Важно отметить, что ранее не было опубликовано каких-либо рекомендаций по ведению СКГ у детей. Данное руководство может быть полезно клиницистам наряду с рекомендациями ETA по ведению СКГ у небеременных (Pearce et al., 2013), а также рекомендациями Американской тиреоидной ассоциации (American Thyroid Association – ATA, 2011) и Американского эндокринологического общества (American Endocrine Society – AES, 2012) по проблеме тиреоидной патологии во время беременности.

СКГ во время беременности определяется как повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови при нормальной концентрации тироксина (общего и/или свободного) и трийодтиронина.

По данным литературы, СКГ наблюдается примерно у 2-2,5% беременных, хотя в некоторых странах его распространенность превышает данный показатель: в Китае – 4,0%, Бельгии – 6,8%, Северной Испании – 13,7%.

СКГ следует отличать от явного гипотиреоза, который определяется как снижение уровня тироксина (Т4) в сочетании с повышением показателя ТТГ или же уровень ТТГ выше 10 мЕд/л независимо от показателя Т4. Явный гипотиреоз встречается у 0,2-0,5% беременных и не будет рассматриваться в этом руководстве.

У детей распространенность СКГ составляет менее 2%.

Эксперты приняли решение, что так называемая изолированная гипотироксинемия как отдельная нозологическая форма также должна быть включена в настоящее руководство. Этим термином обозначают концентрацию Т4 (общего или свободного) ниже 2,5% перцентиля при нормальном уровне ТТГ.

Рекомендации ранжированы по системе GRADE, в соответствии с которой доказательность оценивается как высокая (уровень 1), умеренная (уровень 2) и слабая (уровень 3). По силе выделены строгие (S) и слабые (W) рекомендации.

Диагностика СКГ во время беременности

СКГ может быть диагностирован только на основании результатов лабораторных исследований, поскольку его симптомы, как в случае явного гипотиреоза, неспецифичны и могут быть сходны с проявлениями других состояний, в том числе беременности.

Диагноз первичного гипотиреоза во время беременности основывается на определении повышенной концентрации ТТГ. При этом используются специфические для каждого триместра беременности референтные значения. На основе опубликованных исследований, проведенных преимущественно в западных странах, а также руководств ATA и AES определены следующие референтные диапазоны:

первый триместр – 0,1-2,5 мЕд/л;
второй триместр – 0,2-3,0 мЕд/л;
третий триместр – 0,3-3,0-3,5 мЕд/л.

В странах с развивающейся экономикой наиболее частой причиной гипотиреоза является тяжелая йодная недостаточность, в то время как в странах с развитой экономикой – хронический аутоиммунный тиреоидит. Тиреоидные аутоантитела обнаруживаются примерно у 50% беременных с СКГ и более чем у 80% женщин с явным гипотиреозом.

Поэтому у пациентов с СКГ рекомендуется определение титра антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) с целью выявления аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Хотя в общей популяции достоверная связь с гипотиреозом была показана только для АТ-ТПО, антителами к тиреоглобулину (АТ-ТГ) также не следует пренебрегать.

После первого триместра тест на тиреоидные антитела может быть отрицательным из-за обусловленной беременностью иммуносупрессии. При повышенном уровне ТТГ и отрицательных результатах тестов на тиреоидные антитела обнаружить патологические изменения в щитовидной железе можно с помощью ультразвукового исследования (УЗИ).

Рекомендации

1. В каждой антенатальной клинике должны быть установлены триместр-специфические референтные диапазоны для ТТГ и Т4 (общего или свободного). Могут быть местные вариации (2S).

2. Если в лаборатории не определены собственные триместр-специфические референтные диапазоны ТТГ, рекомендованы следующие верхние пределы значений: первый триместр – 2,5 мЕд/л; второй триместр – 3,0 мЕд/л; третий триместр – 3,5 мЕд/л (2W).

3. Для оценки функции щитовидной железы во время беременности приемлема оценка и общего, и свободного Т4 (2S).

4. В рамках скрининга уровень ТТГ следует определять в начале беременности. Если ТТГ повышен, необходимо оценить уровень свободного Т4 и АТ-ТПО. Это позволит провести дифференциальную диагностику СКГ и явного гипотиреоза, а также выявить пациентов с изолированной гипотироксинемией и центральным гипотиреозом (1S).

5. В случае повышения ТТГ и отрицательных результатов тестов на АТ-ТПО следует определить АТ-ТГ. УЗИ позволяет выявить гипозоногенность или неоднородную структуру щитовидной железы (2S).

Роль йода при СКГ

Во время беременности потребность в йоде возрастает на 50% – до 250 мкг/сут. Это увеличение связано с повышением клубочковой фильтрации и почечного клиренса йода, а также трансплацентарным переносом йода к плоду, особенно на поздних сроках гестации. У беременных с хроническим йододефицитом истощенные депо йода не в состоянии компенсировать возросшие потребности. Если дефицит йода не будет скорректирован, это может привести к формированию зоба и развитию гипотиреоза у матери.

В 2011 г., по оценкам экспертов, у 393 млн европейцев (44,2%), в том числе беременных и женщин репродуктивного

возраста, имел место дефицит йода. Хотя ситуация постепенно улучшается, недостаточное потребление йода, особенно в группах риска, может наблюдаться даже в странах с высоким уровнем доходов. Например, оценка тиреоидного статуса у беременных, проживающих в Северной Испании, показала, что только 14,4% женщин в первом триместре и 26,8% во втором получили достаточное количество йода согласно показателям йодурии (150-249 мкг/л).

Неблагоприятные эффекты тяжелого йодного дефицита на развитие плода хорошо изучены. Любые мероприятия по профилактике тяжелой йодной недостаточности снижают младенческую смертность и улучшают психоневрологическое развитие детей. Нежелательные последствия легкой и умеренной йодной недостаточности и преимущества ее коррекции менее изучены. Тем не менее существуют данные, свидетельствующие об улучшении моторных и когнитивных функций у детей, матери которых имели адекватное обеспечение йодом перед зачатием и в начале беременности.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в рационе беременных и кормящих женщин ежедневно должно быть 250 мкг йода. Адекватное потребление йода желательно обеспечить еще до зачатия.

Рекомендации

6. Суточное потребление йода во время беременности и в период лактации должно быть не менее 250 мкг и не более 500 мкг (1S).

7. Достаточное потребление йода обычно обеспечивается путем дополнительного приема йода 150 мкг/сут, который в идеале следует начинать еще до зачатия (1S).

8. Эффективность и побочные эффекты йодной профилактики при СКГ у беременных, в том числе в сочетании с L-тироксинем, подлежат более тщательной оценке (3S).

Неблагоприятное влияние СКГ на мать и ребенка

Выводы

- Имеющиеся данные указывают на повышение риска досрочного прерывания беременности, гестационного диабета, гестационной гипертензии, преэклампсии и преждевременных родов у женщин с СКГ во время беременности.

- Связь между СКГ во время беременности и нарушением нервно-психического развития детей неоднозначна.

- Материнская гипотироксинемия ассоциируется с нарушением нервно-психического развития детей.

Рекомендация

9. Необходимы дальнейшие исследования для более точного определения

влияния СКГ на акушерские исходы и нервно-интеллектуальное развитие детей младшего возраста (2S).

Эффективность лечения СКГ и изолированной гипотироксинемии L-тироксинем

Вопрос о необходимости проведения заместительной терапии при СКГ как в общей популяции, так и у беременных по-прежнему остается открытым. Основанием для этой дискуссии являются результаты исследований, показавших негативные эффекты СКГ на течение беременности и снижение IQ у детей, рожденных женщинами с гипотиреозом.

Проспективное рандомизированное исследование R. Negro и соавт. (2006), включившее 984 случайно отобранных женщин с уровнем ТТГ в первом триместре беременности 0,3-4,2 мЕд/л, т.е. не имевших субклинического гипотиреоза, показало снижение риска выкидышей у пациенток с положительным титром АТ-ТПО при проведении терапии L-тироксинем (3,5 vs 13,8% в группе без лечения), причем до уровня, сопоставимого с таковым у женщин без АТ-ТПО (2,4%). Также сократилась частота преждевременных родов, риск которых был существенно повышен у женщин с АТ-ТПО, не получавших L-тироксин. Поскольку пациентки с тиреоидными антителами более склонны к развитию СКГ во время беременности, результаты этого исследования заслуживают внимания.

Рандомизированное контролируемое исследование R. Negro и соавт. (2010) показало, что лечение L-тироксинем снижает частоту нежелательных явлений у женщин с АТ-ТПО и уровнем ТТГ >2,5 мЕд/л в течение первого триместра беременности.

Недавнее проспективное исследование, проведенное в Бельгии, показало сопоставимое уменьшение частоты выкидышей у женщин с АТ-ТПО и ТТГ >1 мЕд/л, получавших 50 мкг L-тироксина (T. Leroutre et al., 2012).

На сегодняшний день только в одном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании (Lazarus et al., 2012) у беременных с легкой тиреоидной недостаточностью оценивали влияние терапии L-тироксинем на интеллектуальное развитие детей. Но результаты тестов на IQ у детей в возрасте 3 лет существенно не отличались.

Вопрос о целесообразности терапии L-тироксинем у женщин с эутиреозом и положительными тиреоидными антителами не входит в рамки данного руководства.

В настоящее время проводятся исследования, которые позволят подтвердить или опровергнуть целесообразность заместительной терапии при СКГ во время беременности. Тем временем на сегодняшний день на практике обоснованно поддержание ТТГ на уровне <2,5 мЕд/л у женщин, планирующих беременность, особенно при положительном тесте на АТ-ТПО. У пациенток, у которых СКГ диагностирован во время беременности, также следует проводить лечение до нормализации уровня ТТГ в пределах триместр-специфических референтных диапазонов.

Рекомендації

10. При СКГ, діагностованому до или во время беременности, показана терапия L-тироксина (2S).

11. На сегодняшний день отсутствуют интервенционные исследования, которые продемонстрировали бы преимущества лечения женщин с изолированной гипотироксинемией с точки зрения акушерских осложнений (1S).

12. Тем не менее терапия L-тироксина может быть рассмотрена при изолированной гипотироксинемии, обнаруженной в первом триместре, из-за ее возможной связи с нервно-психическими нарушениями у детей (3W).

13. Терапия L-тироксина не рекомендуется при изолированной гипотироксинемии, выявленной во втором и третьем триместре (3S).

Практические аспекты ведения пациенток с СКГ во время беременности

У пациенток с гипотиреозом, получавших заместительную терапию до зачатия, необходимо увеличение дозы L-тироксина на 25-50%. Степень увеличения дозы зависит от этиологии гипотиреоза (выше при радиоиндуцированном или послеоперационном гипотиреозе).

Если гипотиреоз впервые выявлен во время беременности, исследования показывают целесообразность начала лечения L-тироксина в следующих дозах: 1,20 мкг/кг/сут при ТТГ $\leq 4,2$ мЕд/л, 1,42 мкг/кг/сут при ТТГ $> 4,2-10$ и 2,33 мкг/кг/сут при явном гипотиреозе.

ТТГ следует оценивать каждые 4-6 нед в течение первого триместра и однократно во втором и третьем триместрах.

Лечение материнского гипотиреоза рекомендуется проводить пероральными препаратами L-тироксина. Строго не рекомендовано использовать препараты Т3 или высушенной щитовидной железы, которые обуславливают снижение уровня сывороточного Т4. У беременных с наличием утренней тошноты приемлемым вариантом является прием L-тироксина на ночь.

Возникает вопрос о дальнейшем ведении пациенток, получавших терапию L-тироксина по поводу СКГ во время беременности. Ранее целесообразным казалось продолжение терапии L-тироксина с постепенным уменьшением дозы после родов. По результатам исследования В.М. Shields и соавт. (2013), в котором приняли участие 523 женщины без явной патологии щитовидной железы, СКГ во время беременности (ТТГ > 3 мЕд/л) был выявлен у 65 (12,4%). Через 5 лет после родов у 75,4% из них функция щитовидной железы нормализовалась и только у 16 (24,6%) пациенток сохранялся повышенный уровень ТТГ ($> 4,5$ мЕд/л после беременности). Полученные данные позволяют предположить, что большинство случаев СКГ во время беременности являются транзиторными с последующим восстановлением функции щитовидной железы после родов. У женщин с АТ-ТПО и уровнем ТТГ > 5 мЕд/л во время беременности больше вероятность персистирующего повышения уровня ТТГ.

Рекомендации

14. Лечение гипотиреоза у беременных рекомендуется проводить пероральными препаратами L-тироксина. Использование комбинаций L-тироксина с Т3 или препаратов высушенной щитовидной железы не рекомендуется (1S).

15. Целью лечения L-тироксина является нормализация уровня ТТГ в пределах триместр-специфического референтного диапазона (1S).

16. При СКГ, выявленном во время беременности, рекомендуемая начальная доза L-тироксина составляет 1,20 мкг/кг/сут (2S).

17. Женщинам с СКГ или явным гипотиреозом, планирующим беременность, следует принимать L-тироксин в дозе, необходимой для обеспечения уровня ТТГ $< 2,5$ мЕд/л (2S).

18. У пациенток с гипотиреозом, уже получавших L-тироксин до зачатия, требуется увеличение дозы L-тироксина с 25 до 50% в зависимости от этиологии гипотиреоза и прегравидарного уровня ТТГ (1S).

19. Уровень ТТГ следует оценивать каждые 4-6 нед в течение первого триместра и один раз во втором и третьем триместре. Дозу L-тироксина по мере необходимости следует корректировать с целью поддержания уровня ТТГ $< 2,5$ мЕд/л или в пределах триместр-специфического референтного диапазона (2S).

20. После родов дозу L-тироксина необходимо снизить до прегравидарной. У женщин с СКГ, выявленным во время беременности, уровнем ТТГ < 5 мЕд/л и отрицательным тестом на АТ-ТПО можно прекратить лечение L-тироксина после родов и оценить функцию щитовидной железы через 6 нед (2S).

21. У женщин с СКГ, диагностированным во время беременности, следует провести обследование через 6 мес и через 1 год после родов, чтобы установить необходимость в продолжении терапии L-тироксина (2S).

Скрининг функции щитовидной железы во время беременности

Необходимость проведения универсального скрининга на гипотиреоз в первом триместре у бессимптомных беременных является предметом дискуссии. Из-за недостаточности доказательной базы и того, что не соблюдены все критерии универсального скрининга, большинство профессиональных сообществ (в основном из стран без йододефицита) рекомендуют целевой (в группах риска), а не универсальный скрининг. Так, АТА рекомендует измерение уровня ТТГ в сыворотке крови у бессимптомных беременных, если они проживают в регионах с умеренным или тяжелым йододефицитом, имеют в семейном и личном анамнезе заболевания щитовидной железы, при сахарном диабете 1 типа, выкидышах, преждевременных родах, облучении головы и шеи, морбидном ожирении (ИМТ > 40 кг/м²). Одни эксперты AES поддерживают проведение универсального скрининга во время беременности, а другие – нет. Все современные руководства рекомендуют осуществлять целевой скрининг, однако при применении такой стратегии может быть пропущено от 33 до 81% женщин с гипотиреозом. Поэтому многие эндокринологи высказываются в пользу универсального скрининга нарушениями функции щитовидной железы у беременных и женщин, планирующих беременность.

Несмотря на отсутствие консенсуса по данному вопросу, опрос врачей, проведенный в штате Мэн, показал, что многие клиницисты уже внедрили в практику рутинное определение ТТГ у беременных (J.E. Haddow et al., 2006). Недавний опрос европейских специалистов продемонстрировал похожие результаты: 42% респондентов проводят скрининг всех беременных на дисфункцию щитовидной железы (В. Vaidya et al., 2012). Согласно данным, представленным на ежегодном конгрессе АТА в 2013 г., 74% респондентов поддерживают универсальный скрининг на дисфункцию щитовидной железы у беременных (P. Srimatkandada et al.). Испанское эндокринологическое сообщество также выступает за универсальный скрининг.

Но поскольку на сегодняшний день количество доказательств того, что

применение L-тироксина у беременных с СКГ, изолированной гипотироксинемией или аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы может быть полезным, все еще ограничено, дискуссия о целесообразности универсального скрининга дисфункции щитовидной железы во время беременности все еще продолжается. Усилия по-прежнему должны быть сосредоточены на обеспечении более качественной доказательной базы по данному вопросу. Ожидаются результаты крупного рандомизированного исследования, которое в настоящее время проводится в США.

Выводы

- Доказательная база по скринингу СКГ во время беременности неоднозначна.
- Решение по универсальному скринингу СКГ должно быть пересмотрено после появления новых высококачественных доказательств.
- Нет доказательств в пользу скрининга изолированной гипотироксинемии.

Рекомендации

22. Несмотря на то что терапия L-тироксина оказывает положительное влияние на акушерские исходы и что рекомендованный на сегодняшний день целевой подход к скринингу упускает значительное количество случаев тиреоидной дисфункции, мы не можем рекомендовать универсальный скрининг СКГ из-за недостатка доказательств 1 степени (2S).

23. Примечание: несмотря на отсутствие хорошо контролируемых исследований, обосновывающих универсальный скрининг, большинство авторов данных рекомендаций (4 из 6) поддерживают его проведение, поскольку лечение L-тироксина при явном гипотиреозе оказывает положительное влияние на акушерские исходы, а целевой подход к скринингу пропускает значительную долю женщин с СКГ, особенно в регионах с легким йододефицитом (2W).

СКГ у детей**Выводы**

- В общей популяции детей и подростков с СКГ (ТТГ $> 5,5-10$ мЕд/л) функция щитовидной железы спонтанно нормализуется более чем у 70%; у большинства из оставшихся пациентов дисфункция сохраняется в течение последующих 5 лет, но прогрессирует редко.
- Неаутоиммунный идиопатический СКГ, обнаруженный во время скрининга новорожденных или в раннем детском возрасте, является гетерогенным расстройством, которое спонтанно проходит у 58% (36-88%) больных или же персистирует, но прогрессирует только примерно в 10% случаев в течение 8 лет наблюдения.

• У пациентов с синдромом Дауна СКГ встречается в 10 раз чаще, чем в общей популяции. У младенцев и детей младшего возраста с отрицательным тестом на тиреоидные аутоантитела вероятность нормализации функции щитовидной железы превышает 70%. У детей в возрасте старше 8 лет и у подростков СКГ обусловлен преимущественно хроническим аутоиммунным тиреоидитом.

• У детей с СКГ, ассоциируемым с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, функция щитовидной железы нормализуется приблизительно в 34% случаев, остается стабильной в 42% и прогрессирует в 24% в течение 4 лет наблюдения; хотя отмечаются значительные индивидуальные вариации и риск прогрессирования в значительной степени зависит от критериев диагностики СКГ.

• У пациентов с ожирением концентрация ТТГ в диапазоне 5-7 мЕд/л является скорее следствием, а не причиной ожирения.

• У большинства детей с СКГ отсутствуют симптомы и признаки явного гипотиреоза.

• Отмечается недостаток исследований по изучению влияния СКГ на нервно-психическое развитие детей в возрасте младше 3 лет. У детей старшего возраста данные о связи СКГ с нарушениями нервно-психического развития противоречивы.

• СКГ у детей не ассоциируется с неблагоприятным влиянием на рост и состояние костной ткани, однако может ассоциироваться с неблагоприятными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы.

• Высококачественные исследования по изучению эффективности терапии СКГ у детей отсутствуют.

Рекомендации

24. У младенцев в возрасте старше 1 мес, у которых уровень ТТГ не нормализовался, рекомендуется терапия L-тироксина до 3 лет, т.е. до того возраста, когда развитие мозга перестанет зависеть от влияния гормонов щитовидной железы. В дальнейшем может быть вполне пробное прекращение лечения с целью определения транзиторного или персистирующего характера СКГ (2S).

25. При стойком повышении ТТГ рекомендуется проведение визуализационного исследования щитовидной железы для выявления возможных структурных аномалий и оценки вероятности перманентного характера СКГ. Дальнейшие исследования для определения возможных генетических отклонений гормонального щитовидной железы не являются обязательными (1S).

26. У детей в возрасте старше 3 лет с СКГ и негативным тестом на аутоантитела к щитовидной железе показан регулярный мониторинг уровня ТТГ и концентрации АТ-ТПО. В связи с низким риском прогрессирования такой мониторинг можно проводить один раз в год, а в последующем еще реже при отсутствии отрицательной динамики (2S).

27. Детям с трисомией 21 рекомендуется проводить регулярный мониторинг функции щитовидной железы. Более подробную информацию можно получить в соответствующих клинических руководствах (2S).

28. Риск прогрессирования до явного гипотиреоза выше у детей с СКГ, обусловленным хроническим аутоиммунным тиреоидитом. Поэтому у пациентов с повышенным титром АТ-ТПО или антител к тиреоглобулину рекомендуется контролировать уровень ТТГ (\pm АТ-ТПО) каждые 6-12 мес. Более частый контроль может быть целесообразен у больных с исходным уровнем ТТГ > 10 мЕд/л, у которых было решено не проводить заместительную терапию (2W).

29. Решение относительно заместительной терапии принимается после тщательного обсуждения с родителями рисков и потенциальных выгод лечения. В настоящее время нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать терапию большинству детей с СКГ, у которых уровень ТТГ < 10 мЕд/л, а соотношение концентрации общего и свободного Т4 в норме (2W).

30. Хотя не отмечается недостаток высококачественных исследований по изучению СКГ после облучения щитовидной железы у детей с тиреоидным раком, представляется целесообразным проведение заместительной терапии в этой группе пациентов (2W).

Список литературы находится в редакции.

Eur Thyroid J. 2014 Jun; 3(2): 76-94.

Сокращенный перевод с англ.

Наталья Мищенко

