

НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «28-я городская поликлиника г.Минска»²

В данной статье представлены рекомендации по тактике ведения беременных женщин при гипотиреозе, разработанные с учетом уровней доказательности в 2011 году Американской тиреологической ассоциацией.

Ключевые слова: щитовидная железа, беременность, гипотиреоз, левотироксин натрия.

Z.V. Zabarovskaya, E.S. Kozlova, E.S. Bogomolova

NEW OPINION ON THE MANAGEMENT OF PREGNANCY AND PUERPERIUM IN HYPOTHYROID WOMEN

This article represents guidelines on the management of pregnant women with hypothyroidism, which are developed considering the evidence level of each recommendation by American Thyroid Association in 2011.

Key words: thyroid, pregnancy, hypothyroidism, levothyroxine.

Во время беременности наблюдается изменение функции щитовидной железы, а так же увеличение ее в размере на 10% в йодобеспеченных странах и на 20% – 40% в регионах с йодным дефицитом. Продукция тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) увеличивается на 50%, как и ежедневная потребность в йоде. У женщин, испытывающих дефицит поступления йода, эти физиологические изменения могут привести к развитию гипотиреоза на поздних сроках беременности, несмотря на нормальную функцию щитовидной железы в первом триместре гестации. Во время беременности отмечается снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) под влиянием плацентарного хорионического гонадотропина человека (ч-ХГЧ) ниже референтного интервала для общей популяции. В первом триместре уровень ТТГ составляет 0,1 – 2,5 мМЕ /л, во втором — 0,2 – 3,0 мМЕ/л и в третьем — 0,3 – 3,0 мМЕ/л.

Таким образом, беременность — это стрессовый тест для щитовидной железы, приводящий к гипотиреозу у женщин с ограниченными тиреоидными резервами или испытывающих йодный дефицит, или к послеродовому тиреоидиту у пациенток с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (болезнью Хашимото), находящихся в эутиреозе до зачатия.

Проблема ведения беременных женщин с патологией щитовидной железы остается актуальной, несмотря на то, что в последние 15 лет было составлено ряд руководств и клинических рекомендаций, затрагивающих данную патологию. Недавно завершённые проспективные рандомизированные исследования предоставили крайне необходимые новые данные о результатах лечения заболеваний щитовидной железы в отношении матери, плода и будущего интеллекта еще не рожденного ребенка. Так, Американс-

кой тиреологической ассоциацией (American Thyroid Association, ATA) 25 июля 2011 года были предложены новые клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде, которые в дальнейшем были одобрены и другими мировыми эндокринологическими сообществами. В настоящее время каждая рекомендация определяется уровнем доказательности в соответствии с рекомендациями Американской комиссии по разработке превентивных мероприятий (United States Preventive Services Task Force, USPSTF):

Уровень А. USPSTF **решительно** рекомендует применять в клинической практике. USPSTF находит **веские доказательства** того, что эта рекомендация улучшит важные показатели и исходы со стороны здоровья пациента, при этом польза от применения этой рекомендации существенно превышает возможный вред.

Уровень В. USPSTF **рекомендует** применять в клинической практике. USPSTF находит **хорошие доказательства** того, что эта рекомендация улучшит важные показатели и исходы со стороны здоровья пациента, при этом польза от применения этой рекомендации превышает возможный риск.

Уровень С. USPSTF не даёт рекомендации **ни «за» ни «против»** рутинного применения. USPSTF находит, по крайней мере, удовлетворительные доказательства того, что эта рекомендация может улучшить важные показатели и исходы со стороны здоровья пациента, но заключает, что равновесие между пользой и вредом слишком хрупкое, чтобы выработать общую рекомендацию.

Уровень D. USPSTF **не рекомендует** (рекомендация «про-

тив») применять у пациентов без каких-либо симптомов. USPSTF находит веские доказательства того, что эта рекомендация не эффективна, или что вред от нее превышает пользу.

Уровень I. USPSTF заключает, что **нет достаточно доказательств для того, чтобы дать рекомендацию «за» или «против»**, поскольку данные об эффективности либо отсутствуют, они плохого качества или противоречивы, а баланс между пользой и вредом не может быть определен.

В современной медицине **гипотиреоз** (гипотиреозидизм) рассматривается как синдром, обусловленный длительным стойким недостатком гормонов щитовидной железы в организме или снижением их действия на тканевом уровне. Гипотиреоз может быть следствием любого из разнообразных структурных или функциональных дефектов, которые могут приводить к недостаточному синтезу тиреоидных гормонов.

У женщин с установленным гипотиреозом ч-ХГЧ и ТТГ не могут стимулировать продукцию T_4 . Если экзогенный левотироксин не будет назначен, то возросшие в связи с беременностью потребности в T_4 превысят имеющиеся ресурсы, что приведет к развитию или усугублению гипотиреоза у матери. Клинические исследования показывают, что повышение потребности в T_4 (или в экзогенном левотироксине) возникают уже на 4 – 6 неделях беременности. Эти потребности постепенно увеличиваются до 16 – 20 недели гестации, а затем выходят на плато до момента родов. Полученные данные ложатся в основу рекомендаций о коррекции тиреоидных гормонов у женщин с гипотиреозом с момента зачатия и на протяжении беременности под контролем уровня ТТГ на фоне терапии левотироксином.

При установлении повышения материнского ТТГ, необходимо провести определение концентрации св. T_4 , чтобы классифицировать статус пациентки, как субклинический гипотиреоз или манифестный гипотиреоз.

Манифестный гипотиреоз (МГ) диагностируется при повышении уровня ТТГ выше 2,5 мМЕ/л в первом триместре гестации и выше 3 мМЕ/л во втором и третьем триместрах при сниженном уровне св. T_4 . У женщин, имеющих уровень ТТГ превышающий 10,0 мМЕ/л, независимо от содержания св. T_4 , так же устанавливается диагноз манифестного гипотиреоза.

Субклинический гипотиреоз (СГ) диагностируется, если уровень ТТГ находится в пределах 2,5 – 10,0 мМЕ/л при нормальном содержании св. T_4 .

Изолированная гипотироксинемия (транзиторная гестационная гипотироксинемия) диагностируется при нормальном уровне материнского ТТГ в сочетании с уровнем св. T_4 , лежащего ниже 5 – 10 перцентили референтного интервала.

В ряде исследований сообщается, что 2 – 3% предположительно здоровых небеременных женщин детородного возраста имеют повышенный уровень ТТГ [1, 2]. После уточнения функции щитовидной железы, 0,3% – 0,5% из них будут отнесены в группу манифестного гипотиреоза и 2% – 2,5% иметь субклинический гипотиреоз. Эти данные выведены при исследовании населения США, страны сравнительно обеспеченной йодом. Следует ожидать, что этот процент будет выше в регионах с йодным дефицитом. При адекватном потреблении йода наиболее частой причиной гипотиреоза является аутоиммунная патология щитовидной железы — аутоиммунный хронический тиреоидит (болезнь Хашимото). Антитиреоидные антитела обнаруживаются приблизительно у 50% беременных женщин с субклиническим гипотиреозом и более чем у 80% с манифестным гипотиреозом.

Манифестный гипотиреоз. Достоверно определено, что манифестный гипотиреоз ассоциирован как с повышенным риском неблагоприятных осложнений во время беременности (возрастание риска выкидышей и преждевременных родов, рождение детей с низкой массой тела), так и с неблагоприятным воздействием на нейрокогнитивное развитие плода. В исследовании Abolovich M. и соавт. [3] показано, что у пациенток с неадекватно леченым МГ повышение риска потери плода во время беременности до 60%. Leung W.C. и соавт. [4] установили, что риск развития гестационной гипертензии у беременных женщин с МГ составляет 22%, что выше, по сравнению с женщинами, имеющими эутиреоидное состояние, и беременными с СГ. Allan W.C. и соавт. [2] так же описали возрастание риска гибели плода среди беременных с МГ.

От 50% до 85% женщин с гипотиреозом, получающих левотироксин натрия, нуждаются в повышении дозы препарата во время беременности. Существует широкая индивидуальная вариабельность в отношении степени необходимого повышения дозы левотироксина натрия для сохранения нормального уровня ТТГ в течение беременности. В то время как одним женщинам надо увеличить дозу только на 10 – 20%, другим может потребоваться увеличение препарата на 80%. Этиология материнского гипотиреоза, так же как и уровень ТТГ до беременности, могут подсказать необходимую амплитуду повышения дозы левотироксина натрия (*Уровень А по USPSTF*). Существует большая вероятность, что повышение дозы левотироксина натрия будет необходимо пациенткам без функционирующей тиреоидной ткани (например, после радиойодтерапии, хирургического лечения), в сравнении с женщинами с хроническим аутоиммунным тиреоидитом.

Коррекция дозы левотироксина натрия должна быть произведена как можно раньше после подтверждения беременности для снижения возможного риска развития декомпенсации гипотиреоза. Целью лечения является удержание нормального уровня ТТГ в течение всей беременности. Одно из проспективных рандомизированных исследований недавно представило данные в поддержку стратегии коррекции дозы левотироксина «в один шаг» при установлении беременности. Женщинам, ежедневно получающим левотироксин натрия (независимо от дозы), рекомендуется увеличить прием препарата на 2 дополнительные таблетки в неделю (т.е. 9 таблеток* в неделю вместо 7 — возрастание суточной дозы на 29%), что позволит эффективно предотвратить развитие гипотиреоза матери во время беременности и проимитирует физиологические изменения во время гестации. Такое увеличение дозы должно произойти незамедлительно после пропущенного менструального цикла или возникновения других подозрений на беременность.

Например*, до беременности женщина получала 100 мкг левотироксина натрия (7 таблеток в неделю), при установлении беременности доза должна быть увеличена до 9 таблеток в неделю (100мкг x 9 таблеток = 900мкг), таким образом, суточная доза составит 125 мкг (900мкг/7дней = 128,6мкг). Другой вариант коррекции приема левотироксина — это увеличение дозы приблизительно на 25 – 30%.

Рекомендации АТА: Необходимо проводить лечение МГ во время беременности. Сюда включаются случаи превышения уровня ТТГ значений референтных интервалов, специфичных для каждого триместра, в сочетании со снижением уровня св. T_4 и беременные с уровнем ТТГ более 10,0 мМЕ/л. *Уровень А по USPSTF.*

• Терапия материнского гипотиреоза должна проводиться таблетированными препаратами левотироксина натрия.

Оригинальные научные публикации

Настоятельно не рекомендуется применять другие препараты, такие как, трийодтиронин или экстракт щитовидной железы и пищевые добавки. *Уровень А по USPSTF.*

- Целью лечения препаратами левотироксина натрия является нормализация уровня материнского ТТГ в пределах специфического для каждого триместра беременности референтного интервала (первый триместр — 0,1 – 2,5 мМЕ/л; второй триместр — 0,2 – 3,0 мМЕ/л; третий триместр — 0,3 – 3,0 мМЕ/л). *Уровень А по USPSTF.*

- Женщинам с гипотиреозом, получающим левотироксин натрия и планирующим беременность, доза препарата должна быть скорректирована до зачатия до оптимального уровня ТТГ менее 2,5 мМЕ/л. Меньшее значение ТТГ (в пределах референтного интервала для небеременных женщин) снижает риск подъема ТТГ во время первого триместра беременности. *Уровень В по USPSTF.*

- После зачатия женщины с уже установленным до беременности гипотиреозом, получающие лечение левотироксином натрия, должны самостоятельно увеличить дозу препарата на 25 – 30% после пропуска менструального цикла или положительного теста на беременность и сразу сообщить об этом факте своему лечащему врачу. Выполнение данной рекомендации осуществляется путем увеличения дозы левотироксина натрия до 9 таблеток в неделю (возрастание дозы на 29%). *Уровень В по USPSTF.*

- У беременных женщин с гипотиреозом, получающих лечение левотироксином натрия, исследование уровня ТТГ в первой половине беременности (до 20 недель) проводится каждые 4 недели, в связи с возможной необходимостью дальнейшей коррекции дозы. *Уровень В по USPSTF.*

Согласно исследованию Yassa L. и соавт. [5], после модификации дозы левотироксина натрия при исследовании уровня ТТГ через каждые 4 недели можно выявить 92% случаев его отклонений, в то время как при использовании стратегии контроля ТТГ через каждые 6 недель — только 73% таких отклонений.

- У беременных женщин с гипотиреозом, получающих лечение левотироксином натрия, исследование уровня ТТГ между 26 и 32 неделями гестации должно быть осуществлено хотя бы один раз. *Уровень I по USPSTF.*

- При ведении беременных женщин с адекватно компенсированным хроническим аутоиммунным тиреоидитом необходимость в дополнительных методах исследований (периодическое УЗИ плода, дородовое тестирование и/или забор пуповинной крови), помимо контроля за функцией щито-

видной железы матери отсутствует. *Уровень А по USPSTF.*

- После родов доза левотироксина натрия должна быть возвращена к таковой до беременности. Дополнительное исследование уровня ТТГ необходимо провести приблизительно через 6 недель после родов. *Уровень В по USPSTF.*

Тем не менее, современные исследования показывают, что 50% женщинам с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (болезнью Хашимото) приходится принимать более высокую дозу левотироксина натрия после беременности по отношению к дозе до гестации, что, по-видимому, связано с обострением аутоиммунной тиреоидной дисфункции после родов (послеродовым тиреоидитом).

Субклинический гипотиреоз. Субклинический гипотиреоз так же ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных исходов во время беременности и, вероятно, с возрастанием риска развития нейрокогнитивного дефицита у плода. Однако данные в отношении СГ по сравнению с МГ разнятся. В лучшем к настоящему времени исследовании Negro R. и соавт. [6] подтвердили значительное снижение комбинированной конечной точки в отношении осложнений во время беременности при назначении левотироксина натрия пациенткам с повышенными антителами к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО) и уровнем ТТГ более 2,5 мМЕ/л. После проведения анализа Negro R. и соавт. сообщили о значительно большей частоте выкидышей у женщин без наличия АТ к ТПО и уровнем ТТГ в пределах 2,5 – 5,0 мМЕ/л, в сравнении с беременными с уровнем ТТГ ниже 2,5 мМЕ/л (6,1% против 3,6% соответственно, $p=0,006$). Эти результаты подтверждаются предшествующими ретроспективными данными, опубликованными Casey В.М. и соавт. [7], в которых обнаружено повышенный в 2 – 3 раза риск развития осложнений, связанных с беременностью, у женщин с нелеченым субклиническим гипотиреозом.

Рекомендации АТА:

- Субклинический гипотиреоз ассоциирован с неблагоприятными материнскими и фетальными исходами. Тем не менее, вследствие отсутствия рандомизированных контролируемых исследований в настоящий момент нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать «за» или «против» лечения беременных женщин с субклиническим гипотиреозом без наличия АТ к ТПО. *Уровень I по USPSTF.*

- Женщины с СГ, которым не было назначено лечение, должны мониторироваться на предмет развития МГ путем определения уровня ТТГ и св.Т₄ приблизительно каждые 4 недели до 16 – 20 недель беременности и хотя бы один раз между 26 и 32 неделями гестации. Этот подход не был проспективно изучен. *Уровень I по USPSTF.*

- Женщинам с повышенным титром АТ к ТПО и субклиническим гипотиреозом необходимо проводить лечение препаратами левотироксина натрия. *Уровень В по USPSTF.*

Изолированная гипотироксинемия (транзиторная гестационная гипотироксинемия). Вопрос о неблагоприятном влиянии изолированной гипотироксинемии на плод в настоящее время активно обсуждается. В одном из исследований Pop V.J. и соавт. [8] сообщили о сниженных результатах психомоторных тестов у детей, рожденных матерями с уровнем св.Т₄ ниже 10-ой перцентили, при уровне ТТГ, как правило, в пределах нормальных значений.

Рекомендации АТА:

- В связи с наличием в настоящее время ограниченных данных о неблагоприятных эффектах изолированной гипотироксинемии комиссия не рекомендует назначение терапии таким женщинам. *Уровень С по USPSTF.*

В настоящее время Общество здоровья матери и плода Национального института здоровья проводит мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое кли-

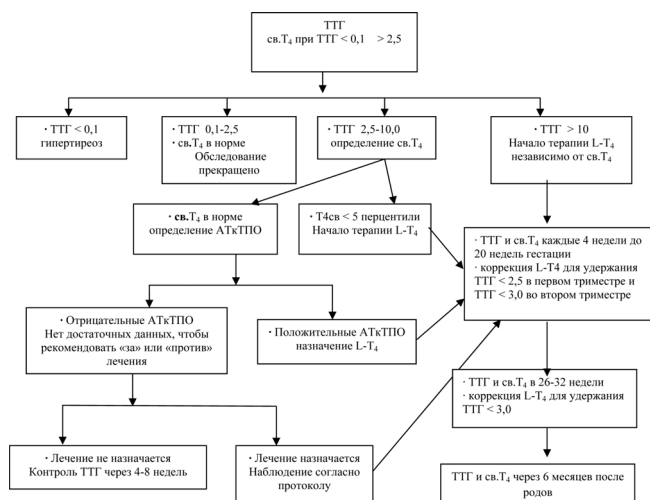


Рис. Алгоритм скрининга гипотиреоза в первом триместре беременности

Оригинальные научные публикации □

ническое исследование для оценки влияния терапии левотироксином у беременных женщин с субклиническим гипотиреозом и изолированной гипотироксинемией. Первичным исходом будет IQ детей в возрасте 5 лет. Ожидается, что результаты этого исследования будут доступны в 2015 году.

Американской тиреологической ассоциацией разработан алгоритм интерпретации и лечения беременных женщин с учетом результатов скрининга в первом триместре гестации, который представлен на рисунке.

Таким образом, с учетом собственного опыта ведения женщин с патологией щитовидной железы во время беременности, а так же данных литературы и вышеприведенных рекомендаций, протокол ведения пациенток с гипотиреозом во время беременности можно представить следующим образом:

1) До беременности:

– всем женщинам детородного возраста целесообразно определять уровень ТТГ с целью уточнения функции щитовидной железы, а так же определяются титры АТ к ТПО;

– при нормальном уровне ТТГ и титрах АТ к ТПО более 100 МЕ/мл не является показанием к назначению препаратов левотироксина натрия;

– при уровне ТТГ выше референтного интервала и титрах АТ к ТПО выше 100 МЕ/мл целесообразно определение св.Т₄ — при снижении его концентрации диагностируется манифестный гипотиреоз, тактика ведения традиционная;

– при уровне ТТГ выше референтного интервала и титрах АТ к ТПО более 100 МЕ/мл целесообразно определение св.Т₄ — при нормальной его концентрации диагностируется субклинический гипотиреоз и левотироксин натрия не назначается.

2) При планировании беременности:

– целевой уровень ТТГ при планировании беременности — 2,5 мМЕ/л и ниже, поэтому всем женщинам с гипотиреозом, получающим заместительную терапию левотироксином натрия, доза препарата должна быть скорректирована соответствующим образом, а при выявлении субклинического гипотиреоза назначается левотироксин натрия в дозе 25 – 50 мкг/сут. до достижения целевого значения ТТГ (до 2,5 мМЕ/л);

– за 3 – 6 месяцев до планируемой беременности необходимо начать прием калия йодида в дозе 200 мкг/сут.;

3) Во время беременности:

– продолжается прием калия йодида 200 – 250 мкг/сут.;

– пациенткам с уже установленным диагнозом гипоти-

реоза при наступлении беременности необходимо сразу увеличить дозу левотироксина натрия на 25 – 30%, что осуществляется путем возрастания количества таблеток в неделю до 9 (возрастание дозы до 29%);

– женщинам с впервые выявленным во время беременности манифестным гипотиреозом или субклиническим гипотиреозом с повышенным титром АТкТПО необходимо назначить лечение левотироксином натрия под контролем ТТГ (целевой уровень менее 2,5 мМЕ/л в первом триместре и менее 3 мМЕ/л во втором и третьем триместрах гестации) и св.Т₄ (в пределах референтного интервала). Расчетная суточная доза препарата — 2,3 мкг/кг/сут.;

– при изолированной гипотироксинемии (транзиторная гестационная гипотироксинемия) — если уровень св.Т₄ находится на нижней границе нормы, медикаментозная терапия не проводится, но осуществляется контроль св.Т₄ каждые 4 недели гестации.

Таким образом, во время беременности контроль уровня ТТГ и св.Т₄ необходимо осуществлять каждые 4 недели до 16 – 20 недель и далее в 26 и 32 недели гестации.

4) После родов

– доза левотироксина натрия после родов возвращается к таковой, которая имела до беременности с обязательным контролем уровня ТТГ, св.Т₄ через 6 недель, 6 и 12 месяцев после родов;

– прием калия йодида продолжается весь период лактации в суточной дозе 250 – 300 мкг.

Литература

1. *Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes* /Casey B. M. [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 105. – P. 239 – 245.
2. *Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening* / Allan W.C. [et al.] // *J Med Screen.* – 2000. – Vol. 7. – P. 127 – 130.
3. *Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy* / Abalovich M. [et al.] // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. – P. 63 – 68.
4. *Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies* / Leung A.S. [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 1993. – Vol. 81. – P. 349 – 353.
5. *Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial* / Yassa L. [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab* – 2010. – Vol. 95. – P. 3234 – 3241.
6. *Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy* / Negro R. [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab* – 2010. – Vol. 95. – P. E44 – 8.
7. *Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes* / Casey B.M. [et al.] // *Obstet Gynecol* – 2005. – Vol.105 – P. 239 – 245.
8. *Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study* / Pop V.J. [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)* – 2010. – Vol. 59. – P. 282 – 288.