

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ: ПО МАТЕРИАЛАМ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ США

*Перевод и комментарии В.В. Фадеева*

Рекомендации подготовлены Комитетом эндокринологической ассоциации США в составе: **Nobuyuki Amino** (представитель Тиреоидологической ассоциации Азии и Океании), **Marcos Abalovich** (представитель Латиноамериканской тиреоидологической ассоциации), **Linda Barbour** и **Rhoda Cobin** (представители Американской ассоциации клинической эндокринологии), **Daniel Glinoe** (представитель Европейской тиреоидологической ассоциации), **Sarah Kilpatrick** (представитель Американского общества акушеров и гинекологов), **Susan Mandel** (представитель Американской тиреоидологической ассоциации), **Maureen Malee**, **Alex Stagnaro-Green** и **Leslie De Groot** (председатели).

### Предисловие

Рекомендации, о которых так долго говорили эндокринологи и гинекологи во всем мире, свершились. Я не думаю, что эндокринологи нашей страны найдут в них массу новой информации и “откроют для себя Америку”, поскольку эта тема на протяжении последних лет весьма активно обсуждалась как в публикациях, так и на многочисленных лекциях и семинарах. Сейчас многое из того, что говорилось и писалось, приобрело некую официальную форму.

Появление этих рекомендаций трудно переоценить, поскольку перед нами выкристаллизованный официальный документ, в создании которого приняли участие ведущие специалисты по проблеме патологии ЩЖ у беременных. Мне несколько раз приходилось обсуждать этот документ и процесс его создания с Даниэлем Глино (Daniel Glinoe). Хотя положения, которые вы прочтете ниже, порой кажутся достаточно простыми, этот процесс был осложнен очень многими аспектами. Во-первых, требованием Эндокринологической ассоциации была доказательность, то есть все выдвигаемые положения должны были иметь веские доказательства, при этом уровень этой доказательности должен был быть ранжирован. Это и было сделано, хотя, возможно, несколько громоздко, поскольку использовались целых четыре шкалы доказательности. Проблема осложнялась, как вы увидите дальше, тем фактором, что многие представленные положения не имеют уровня доказательности “А”, а порой и “В”, и даже “С” и, вполне вероятно, его не получат в силу существенных ограничений на проведение клинических исследований с участием беременных женщин. Так, вряд ли кто-нибудь возьмется

проводить двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности заместительной терапии субклинического гипотиреоза у беременных, поскольку это исследование потребует создания контрольной группы женщин, получающих плацебо. Не думаю, что такое исследование одобрит хоть какой-нибудь этический комитет. В итоге, исходя из достаточно строгих принципов доказательной медицины, тот факт, что субклинический гипотиреоз у беременных требует заместительной терапии, наивысшего уровня доказательности не имеет. По словам Д. Глино, были определенные сложности в общении между гинекологами и эндокринологами почему-то по вопросу определения уровня антител к рецептору ТТГ при болезни Грейвса (БГ).

В ходе напряженной электронной переписки, продолжавшейся не один месяц, документ был создан. Опять же, по словам Глино, как он сам, так и большинство соавторов документа не согласны с рядом моментов и формулировок в окончательном тексте, но, увы, это неизбежное осложнение любой коллективной работы.

В полном объеме документ представляет собой 84 страницы текста, напечатанного через один интервал, большую часть которого занимают подробные комментарии к рекомендациям (5 страниц), написанных по пунктам, каждый из которых снабжен четырьмя индексами доказательности. Перевод этих пяти страниц мы представляем в данной публикации. Многочисленные толкования этого текста, русский вариант которого неизбежно претерпел влияние представлений переводчика, еще впереди.

*В. Фадеев*

Рекомендации представлены в соответствии с основными проблемами. При этом в полном тексте каждый раздел снабжен комментариями и ссылками на ключевые работы, на которых эти рекомендации базируются. Все рекомендации ранжированы по уровню доказательности. При работе над ними была использована методология, разработанная специальной комиссией по профилактике США (United States Preventive Service Task Force – USPSTF). В соответствии с рекомендациями USPSTF доказательность обозначается буквами **A, B, C, D** или **I** в зависимости от ее уровня, а также соотношения пользы и риска.

**A.** USPSTF решительно (строго) рекомендует применять в клинической практике. USPSTF находит веские доказательства, что эта рекомендация улучшит важные показатели и исходы со стороны здоровья пациента. При этом преимущества применения этой рекомендации существенно превышают возможный риск.

**B.** 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 преимущества применения этой рекомендации превышают возможный риск.

**C.** USPSTF не дает рекомендации ни “за”, ни “против” рутинного применения. USPSTF находит хорошие доказательства того, что эта рекомендация может улучшить важные показатели и исходы со стороны здоровья пациента, но заключает, что баланс пользы и риска этих рекомендаций недостаточен, чтобы возвести их в ранг рутинных и повсеместных.

**D.** USPSTF не рекомендует (рекомендация “против”) применять у пациентов без каких-либо симптомов. USPSTF находит хорошие доказательства того, что эта рекомендация не эффективна или что польза от нее превышает риск.

**I.** USPSTF заключает, что недостаточно аргументов для того, чтобы дать рекомендацию “за” или “против”, поскольку данные об эффективности отсутствуют, они плохого качества или противоречивы, а баланс между пользой и риском не может быть определен.

Кроме того, USPSTF подразделила общую доказательность тех или иных рекомендаций и положений на три категории: хорошую, умеренную и плохую.

**Хорошая** доказательность базируется на результатах высококачественно организованных исследований репрезентативных групп, которые продемонстрировали прямое влияние того или иного фактора на здоровье и отдаленный прогноз.

**Умеренная** доказательность базируется на данных, достаточных для оценки влияния того или иного фактора на здоровье, но она ограничена качеством организации исследований, числом обследованных пациентов или непрямым характером свидетельств о влиянии на здоровье и отдаленный прогноз.

**Плохая** доказательность свидетельствует о недостаточности данных по влиянию того или иного фактора на здоровье или отдаленный прогноз вследствие ограниченного числа исследований по этой проблеме, серьезных недочетах в их дизайне, логических ошибках в цепи доказательности или отсутствии информации о влиянии на отдаленный прогноз.

Кроме того, USPSTF рекомендует характеризовать рекомендации по **системе GRADE**. Она разработана международной группой экспертов по развитию и внедрению рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. В системе GRADE сила рекомендации обозначается цифрами “1” (сильная рекомендация, означает “**мы рекомендуем**”) и “2” (слабая рекомендация, означает “**мы полагаем (советуем)**”). Уровень доказательности в этой системе обозначается зачеркнутыми кругами:

◊◊◊◊ – очень низкий уровень доказательности;  
 ◊◊◊◊ – низкий уровень доказательности;  
 ◊◊◊◊ – умеренный уровень доказательности;  
 ◊◊◊◊ – высокий уровень доказательности.

## 1. Беременность и гипотиреоз

1.1 Если у беременной женщины диагностирован гипотиреоз – необходимо как можно быстрее нормализовать показатели, характеризующие функцию щитовидной железы (ЩЖ). Дозу L-тироксина (L-T<sub>4</sub>) необходимо изменить так, чтобы быстро произошла нормализация уровня ТТГ – менее 2,5 мЕд/л в первом триместре (или 3,0 мЕд/л во втором и третьем) или чтобы он достиг нормального для соответствующего триместра уровня<sup>1</sup>. Функцию ЩЖ необходимо повторно оценить через 30–40 дней (уровень USPSTF: A; доказательность хорошая; GRADE 1, ◊◊◊◊).

<sup>1</sup> Нормативы уровня ТТГ и тиреоидных гормонов для отдельных триместров (или сроков) беременности до настоящего времени не разработаны. Возможно, эта фраза приведена на перспективу (B. Ф.).

1.2 Если гипотиреоз был диагностирован до беременности – перед зачатием рекомендуется подбор дозы L-T<sub>4</sub> с целью достижения уровня ТТГ менее 2,5 мЕд/л (уровень USPSTF: В; доказательность плохая; GRADE 2, 0000).

1.3 Дозу L-T<sub>4</sub> обычно нужно увеличить на 4–8-й нед беременности на 30–50% (уровень USPSTF: А; доказательность хорошая; GRADE 1, 0000).

1.4 Женщины с аутоиммунным тиреоидитом<sup>2</sup> на ранних сроках беременности имеют риск развития гипотиреоза, и у них необходимо мониторировать уровень ТТГ (уровень USPSTF: А; доказательность хорошая; GRADE 1, 0000).

1.5 Субклинический гипотиреоз (уровень ТТГ выше нормы, уровень св. Т<sub>4</sub> – в норме) ассоциирован с неблагоприятными последствиями как для матери, так и для плода (уровень USPSTF: В; доказательность умеренная; GRADE 1, 0000). Тем не менее эффективность заместительной терапии в плане предотвращения этих последствий недоказана. Но в связи с тем, что потенциальная эффективность превышает риск, панель экспертов рекомендует в этой ситуации заместительную терапию L-T<sub>4</sub> (уровень USPSTF: I; доказательность плохая; GRADE 2, 0000).

1.6 Гипотиреоз как у матери, так и у плода сопровождается серьезными побочными эффектами. В связи с этим необходимо предупреждение гипотиреоза у матери (для явного гипотиреоза уровень USPSTF: А; доказательность хорошая; GRADE 1, 0000; для субклинического – уровень USPSTF: I; доказательность плохая; GRADE 3, 0000). В группах риска скрининг на гипотиреоз рекомендуется на первом пренатальном визите к врачу (см. раздел 8) (уровень USPSTF: I; доказательность плохая; GRADE 2, 0000).

1.7 После родов большинству женщин с гипотиреозом необходимо снизить дозу L-T<sub>4</sub> по отношению к той, которую они принимали во время беременности (уровень USPSTF: А; доказательность хорошая; GRADE 1, 0000).

## **2.1. Беременность и тиреотоксикоз: материнские аспекты**

2.1.1 Сниженный уровень ТТГ часто выявляется в норме у беременных, нередко сочетаясь с рвотой (*hyperemesis gravidarum*). При этом его необходимо дифференцировать от тиреотоксикоза, который может иметь неблагоприятные последствия как для матери, так и для плода (уровень USPSTF: А; доказательность хорошая; GRADE 1, 0000).

2.1.2 При тиреотоксикозе, вследствие БГ или многоузлового токсического зоба, тиреостатическая терапия должна быть начата (при впервые выявленном заболевании) или изменена (при предсуществующем заболевании) таким образом, чтобы уровень Т<sub>4</sub> у женщины соответствовал нормативам наблюдаемых триместров беременности или был на верхней границе нормы для стандартных референтных значений для взрослых или же уровень общего Т<sub>4</sub> был в 1,5 раза выше нормы (уровень USPSTF: А; доказательность хорошая; GRADE 1, 0000).

2.1.3 Поскольку были описаны случаи врожденных аномалий у детей, рожденных женщинами, принимавшими во время беременности тиамазол, препаратом выбора тиреостатической терапии для беременных, особенно в первом триместре, следует считать пропилтиоурацил (ПТУ). При отсутствии ПТУ, а также при его непереносимости может назначаться тиамазол (уровень USPSTF: В; доказательность умеренная; GRADE 1, 0000).

2.1.4 Субтотальная тиреоидэктомия может быть показана во время беременности пациенткам с болезнью Грейвса в случае, если:

- а) у пациентки тяжелые побочные реакции на тиреостатики;
- б) высокая потребность в тиреостатиках (нужно назначить большую дозу);
- в) пациентка отказывается принимать тиреостатики (некомплаентна).

2.1.5 Оптимальным временем для операции является второй триместр беременности (уровень USPSTF: I; доказательность плохая; GRADE 2, 0000).

2.1.6 Данных о том, что лечение субклинического тиреотоксикоза улучшает исходы беременности, нет. При этом такая терапия может сопровождаться неблагоприятными последствиями (уровень USPSTF: I; доказательность плохая; GRADE 2, 0000).

## **2.2. Беременность и тиреотоксикоз: фетальные аспекты**

2.2.1 Антитела к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) свободно проникают через плаценту и могут стимулировать ЩЖ плода. Уровень этих антител необходимо оценивать до беременности или в конце второго триместра у женщин с БГ, а также у женщин с БГ в анамнезе, которые получали <sup>131</sup>I или которым была предпринята тиреоидэктомия, и в случае неонатального тиреотоксикоза в анамнезе. Если у женщины не определяются АТ-рТТГ и она не получает тиреостатики, риск фетального или неонатального нарушения

<sup>2</sup> Можно перевести как “женщины с антителами к ЩЖ” (В.Ф.).

функции ЩЖ очень низкий (уровень USPSTF: В; доказательность умеренная; GRADE 1, ØØØØ).

2.2.2  $^{131}\text{I}$  противопоказан женщинам, которые беременны или могут быть беременны. Если  $^{131}\text{I}$  был по случайности назначен беременной женщине, ее необходимо информировать о радиационном риске, включая риск разрушения у плода ЩЖ, если  $^{131}\text{I}$  был принят после 12-й нед беременности (уровень USPSTF: А; доказательность хорошая). Рекомендации “за” или “против” прерывания беременности, во время которой женщина получила  $^{131}\text{I}$ , отсутствуют (уровень USPSTF: I; доказательность плохая; GRADE 2, ØØØØ).

2.2.3 У женщин с повышенным уровнем АТ-рТТГ, а также у женщин, получающих тиреостатическую терапию по поводу БГ, необходимо проведение УЗИ плода с целью выявления признаков нарушения функции ЩЖ, к которым относятся задержка роста, отечность, зоб, сердечная недостаточность (уровень USPSTF: В; доказательность умеренная; GRADE 1, ØØØØ).

2.2.4 Анализ пуповинной крови рекомендуется только в случае, если диагноз по данным клинической картины не очевиден, и только, если его результаты могут отразиться на дальнейшей тактике (уровень USPSTF: В; доказательность умеренная; GRADE 1, ØØØØ).

2.2.5 У всех новорожденных от женщин с БГ необходимо оценивать функцию ЩЖ и при необходимости проводить соответствующее лечение (уровень USPSTF: В; доказательность умеренная; GRADE 2, ØØØØ).

### 3. Рвота беременных и тиреотоксикоз

3.2 Функцию ЩЖ необходимо оценивать у всех беременных женщин с рвотой (*hyperemesis gravidarum*) (потеря 5% веса; дегидратация, кетонурия) (уровень USPSTF: I; доказательность плохая; GRADE 2, ØØØØ).

3.1 Небольшому количеству женщин с *hyperemesis gravidarum* может понадобиться назначение тиреостатической терапии (уровень USPSTF: А; доказательность хорошая; GRADE 1, ØØØØ). При тиреотоксикозе вследствие БГ показана тиреостатическая терапия (уровень USPSTF: В; доказательность умеренная; GRADE 1, ØØØØ). При гестационном гипертиреозе с выраженным повышением уровня тиреоидных гормонов (св.  $T_4$  выше нормы, общий  $T_4 > 150\%$  от верхней границы нормы для беременных, ТТГ  $< 0,1$  мЕд/л) в сочетании с выраженными симптомами тиреотоксикоза также может потребоваться тиреостатическая терапия (уровень USPSTF: I; доказательность плохая; GRADE 2, ØØØØ).

### 4. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и самопроизвольное прерывание беременности

Несмотря на то что носительство АТ-ТПО ассоциировано с самопроизвольным прерыванием беременности, скрининговое обследование на АТ-ТПО в настоящее время не может быть рекомендовано, поскольку не существует какого-либо метода, эффективность которого базируется на исследованиях с качественным дизайном и который бы мог снизить вероятность прерывания беременности у женщин с АТ-ТПО и эутиреозом (уровень USPSTF: I; доказательность плохая; GRADE 2, ØØØØ).

### 5. Узловой зоб и рак щитовидной железы

5.1 Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием показана беременным женщинам при узлах ЩЖ более 1 см в диаметре. ТАБ под контролем УЗИ имеет преимущества в том плане, что позволяет минимизировать вероятность получения неадекватного материала (уровень USPSTF: В; доказательность умеренная; GRADE 1, ØØØØ).

5.2 Если узел, обнаруженный в первом или в начале второго триместра, оказался раком, беременность не должна прерываться, но во втором триместре, до того как плод станет жизнеспособным, целесообразно оперативное лечение. В той ситуации, когда у женщины обнаружен папиллярный рак или фолликулярная неоплазия и при этом отсутствуют данные за прогрессирование процесса, если она предпочитает отложить полноценное лечение до послеродового периода, ее необходимо заверить в том, что большинство высокодифференцированных раков ЩЖ характеризуются весьма медленным ростом, и в том, что перенос операции на послеродовой период, наиболее вероятно, не изменит прогноз (уровень USPSTF: В; доказательность умеренная; GRADE 1, ØØØØ).

5.3 Во время беременности у женщин, в прошлом получавших лечение по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ, а также, если при ТАБ во время беременности получен материал, подозрительный на рак ЩЖ или операция по поводу рака откладывается до послеродового периода, приемлемо назначение препаратов тиреоидных гормонов в дозах, обеспечивающих некоторое подавление уровня ТТГ. Уровни  $fT_4$  и общего  $T_4$  не должны превышать нормальный уровень, рекомендованный для беременных (уровень USPSTF: I; доказательность плохая; GRADE 2, ØØØØ).

5.4 Радиоактивный  $^{131}\text{I}$  противопоказан кормящим женщинам (уровень USPSTF: В; доказательность

умеренная; GRADE 1, ØØØØ). Кроме того, женщинам, получавшим терапевтическую активность <sup>131</sup>I по поводу рака ЩЖ, беременность желательно отложить сроком от 6 до 12 мес с целью достижения стабильной функции ЩЖ, а также для получения подтверждения ремиссии опухоли (уровень USPSTF: В; доказательность умеренная; GRADE 1, ØØØØ).

## **6. Беременность и потребность в йоде**

6.1 Суточная потребность в йоде женщин детородного возраста составляет 150 мкг/сут. Во время беременности и грудного вскармливания суточная потребность в йоде возрастает до 250 мкг (уровень USPSTF: А; доказательность хорошая; GRADE 1, ØØØØ).

6.2 Нежелательно, чтобы во время беременности и грудного вскармливания суточное потребление йода превышало рекомендуемое более чем в 2 раза (500 мкг/сут) (уровень USPSTF: I; доказательность плохая; GRADE 2, ØØØØ).

6.3 Для оценки адекватности потребления йода беременными женщинами рекомендуется оценка уровня йодурии в референтной когорте. В идеале медиана йодурии<sup>3</sup> должна колебаться в пределах 150–250 мкг/л (уровень USPSTF: А; доказательность хорошая; GRADE 1, ØØØØ).

6.4 Для достижения рекомендуемой суточной потребности в йоде необходимо рассматривать различные методы йодной профилактики, приспособленные к существующему уровню потребления йода в той или иной популяции:

- а) страны, где нет йодного дефицита и/или хорошо налажено всеобщее йодирование соли;
- б) страны, где отсутствует всеобщее йодирование соли или соль йодирована лишь частично;
- в) страны, где йодирование соли недостижимо вследствие тяжелых социально-экономических условиях (уровень USPSTF: А; доказательность хорошая; GRADE 1, ØØØØ).

## **7. Послеродовый тиреоидит**

7.1 Для рекомендации о скрининговом обследовании всех женщин на предмет послеродового тиреоидита (ПТ) отсутствует достаточно данных (уровень USPSTF: I; доказательность плохая; GRADE 2, ØØØØ).

7.2 У женщин, являющихся носительницами АТ-ТПО, определение уровня ТТГ рекомендуется через 3 и 6 мес после родов (уровень USPSTF: А; доказательность хорошая; GRADE 1, ØØØØ).

7.3 Распространенность ПТ у женщин с сахарным диабетом 1-го типа (СД-1) в 3 раза выше, чем в общей популяции. Скрининг (определение уровня ТТГ) рекомендуется пациенткам с СД-1 через 3 и 6 мес после родов (уровень USPSTF: В; доказательность умеренная; GRADE 1, ØØØØ).

7.4 У женщин с ПТ в анамнезе риск развития стойкого гипотиреоза в ближайшие 5–10 лет значительно повышен. У них целесообразно ежегодное определение уровня ТТГ (уровень USPSTF: А; доказательность хорошая; GRADE 1, ØØØØ).

7.5 Если у женщины с ПТ без каких-либо симптомов определяется повышение уровня ТТГ, но не выше 10 мЕд/л, и она сразу же не планирует очередную беременность, назначение лечения не является обязательным, но необходим мониторинг с определением уровня ТТГ через 4–8 нед. При повышенном ТТГ в сочетании с симптомами гипотиреоза, а также при планировании очередной беременности показана заместительная терапия тироксином (уровень USPSTF: I; доказательность плохая; GRADE 2, ØØØØ).

7.6 Данных, чтобы сделать заключение о наличии ассоциации между послеродовой депрессией (ПД) и ПТ или между ПД и носительством антител к ЩЖ (если ПТ не развивается), недостаточно (уровень USPSTF: I; доказательность плохая; GRADE 3, ØØØØ). Тем не менее гипотиреоз потенциально может быть причиной обратимой депрессии, и у женщин с послеродовой депрессией целесообразны скрининг на гипотиреоз и при необходимости соответствующая коррекция (уровень USPSTF: В; доказательность умеренная; GRADE 1, ØØØØ).

## **8. Скрининг нарушения функции щитовидной железы во время беременности**

Несмотря на то что преимущества проведения всеобщего скрининга нарушений функции ЩЖ (в первую очередь гипотиреоза) в настоящее время не доказаны (см. разделы 1–7), мы рекомендуем определение уровня ТТГ у женщин, относящихся к группам риска (уровень USPSTF: В; доказательность умеренная; GRADE 1, ØØØØ).

1. Женщины с нарушениями функции ЩЖ, послеродовым тиреоидитом и операциями на ЩЖ в анамнезе.

2. Женщины с семейным анамнезом заболеваний ЩЖ.

<sup>3</sup> То есть речь ни в коем случае не идет о том, чтобы оценивать уровень йодурии у отдельной беременной женщине и ставить ей диагноз йодный дефицит. Речь идет об эпидемиологических исследованиях. (В.Ф.)

3. Женщины с зобом.
4. Женщины с антителами к ЩЖ.
5. Женщины с симптомами или клиническими проявлениями тиреотоксикоза и гипотиреоза.
6. Женщины с сахарным диабетом 1-го типа.
7. Женщины с аутоиммунными заболеваниями.
8. У женщин с бесплодием уровень ТТГ должен определяться в рамках Программы обследования по бесплодию (уровень USPSTF: В; доказательность умеренная; GRADE 1, ØØØØ).
9. Женщины с предшествовавшим облучением головы и шеи.