

## ПО МАТЕРИАЛАМ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА США ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**В.В. Фадеев**

ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Министерства здравоохранения РФ

Фадеев В.В. — доктор мед. наук, профессор кафедры эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, зам. директора ФГБУ “Эндокринологический научный центр” МЗ РФ.

### **Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline**

**V.V. Fadeyev**

*Federal Endocrinological Research Center, Moscow*

*De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al.  
Management of thyroid dysfunction during pregnancy  
and postpartum: an Endocrine Society clinical  
practice guideline.  
J. Clin. Endocrinol. Metab.  
2012; 97 (8): 2543–2565.*

Прошедшие два года оказались как никогда богаты на зарубежные клинические рекомендации в области патологии щитовидной железы (ЩЖ). Перед нами еще одни рекомендации, вышедшие в США, посвященные патологии ЩЖ во время беременности. Как ни странно, Endocrine Society выпустило их, несмотря на то что еще недавно, в 2011 году, в тех же США были опубликованы рекомендации на ту же тему, только вышедшие под эгидой Американской Тиреоидной Ассоциации (АТА). Здесь же следует заметить, что некоторые эксперты участвовали в создании как тех, так и других рекомендаций. Причины, по которым американцам нужно несколько рекомендаций на одну и ту же тему, для нас остаются не вполне понятными, но, пожалуй, это скорее правило, чем исключение: во-первых, каждое врачебное сообщество вправе публиковать свои рекомендации (никто это не может запретить),

во-вторых, мы спокойно относимся к наличию десятка рекомендаций по лечению рака ЩЖ, не говоря уже о нескольких десятках рекомендаций по лечению диабета или артериальной гипертензии. Кроме того, столь пристальное внимание к теме подчеркивает актуальность проблемы — как уже неоднократно указывалось, она недостаточно разработана и оставляет очень много вопросов, на которые не только нет однозначных ответов (которые особенно любят практические врачи), но и вообще нет более или менее приемлемых исследований (а их проведение с участием беременных очень сложно), на которых можно было бы уверенно строить рекомендации.

Наверное, эта публикация принесет некоторую смуту в ряды отечественных эндокринологов, поскольку, если сравнить двое обсуждавшихся нами рекомендаций (эти и рекомендации АТА-2011), по ряду позиций они немного отличаются, а точнее, делают несколько разные акценты.

Как это принято за рубежом, для оценки уровня и качества доказательности той или иной рекомендации использовались различные шкалы, в данном случае — хорошо известная шкала USPSTF (US Preventive Services Task Force and the Grading of Recommendations), представленная в табл. 1.

Таблица 1. Оценка уровня и качества доказательности рекомендаций по шкале USPSTF

Уровень рекомендации		Градация силы рекомендации (GRADE)		Доказательность (ДОК)	Качество доказательности	
A	Строгая	1	Строгая	Хорошая (Хор)	ØØØØ	Очень низкое
B	Менее строгая, но несет пользу пациенту	2	Слабая	Средняя (Ср)	ØØØØ	Низкое
C	Нет оснований рекомендовать или не рекомендовать всем пациентам из-за слабой доказательности			Плохая (Пл)	ØØØØ	Умеренное
D	Рекомендация против				ØØØØ	Высокое
I	Нет оснований рекомендовать или не рекомендовать					

В этой статье мы приводим полный перевод собственно рекомендаций, не останавливаясь на переводе многочисленных комментариев и объяснений того, на основании чего эти рекомендации даны. Помимо перевода текста и не менее значимого ука-

зания на уровень доказательности отдельных рекомендаций, в тексте статьи другим шрифтом приводятся некоторые комментарии и послесловие их автора и переводчика (Фадеев В.В.).

## 1. Лечение гипотиреоза: материнские и фетальные аспекты

1.1. Мы рекомендуем с осторожностью интерпретировать уровень св. Т<sub>4</sub> во время беременности, при этом желательно, чтобы лаборатории разрабатывали триместр-специфические референсные диапазоны, если определение св. Т<sub>4</sub> в этой ситуации планируется использовать. Референсный диапазон для уровня общего Т<sub>4</sub> (5–12 мкг/дл, или 50–150 нмоль/л) может быть адаптирован для второго и третьего триместров путем умножения его пограничных значений на 1,5. Альтернативой может быть определение индекса св. Т<sub>4</sub> (“корректированный Т<sub>4</sub>”), который вполне приемлем для оценки функции ЩЖ во время беременности (уровень В; Док – Ср; GRADE 2; ØØØØ).

**Комментарий.** Вероятно, эта самая первая рекомендация вызовет наибольший резонанс, поэтому ее стоит обсудить подробнее. Начнем с того, что, как неоднократно писалось, определение уровня св. Т<sub>4</sub> во время беременности сопряжено с закономерной методической ошибкой: он будет прогрессивно занижаться по мере увеличения сроков беременности. При этом ближе к концу беременности очень часто встречается феномен, названный “изолированной гипотироксинемией”: сниженный уровень св. Т<sub>4</sub> при нормальном уровне ТТГ. В этой ситуации снижение уровня Т<sub>4</sub> фактически отсутствует, то есть Т<sub>4</sub> продуцируется ЩЖ в достаточных количествах, но реальный уровень св. Т<sub>4</sub> занижается вследствие действия различных факторов, таких как прогрессивно нарастающий уровень ХГЧ. Рекомендации АТА-2011 ограничиваются замечанием о том, что уровень св. Т<sub>4</sub> во время беременности прогрессивно занижается, а также тем, что “изолированная гипо-

тироксинемия” не требует каких-либо действий, в частности назначения заместительной терапии L-Т<sub>4</sub>. Кроме того, как и здесь, указывается, точнее, высказывается пожелание о том, что лабораториям желательно разрабатывать некие триместр-специфические референсные диапазоны для отдельных методов определения уровня св. Т<sub>4</sub>, что в широкой клинической практике малореально, если не сказать небезопасно, поскольку можно себе представить, что будет, если каждая лаборатория начнет кустарно создавать свои референсные диапазоны. Знания этих закономерностей и понимания того, что уровень ТТГ и во время беременности более точно отражает функцию ЩЖ, в принципе вполне достаточно, чтобы принять правильное решение в отношении конкретной пациентки.

Представленные рекомендации идут дальше и пытаются сместить приоритет в сторону определения во время беременности уровня общего Т<sub>4</sub>. Действительно, оценка уровня общего Т<sub>4</sub> – более простой тест: он реально и физически точно позволяют оценить, сколько тироксина находится в единице объема сыворотки – любого Т<sub>4</sub>, как связанного, так и свободного. Общий Т<sub>4</sub> не в полной мере отражает содержание биологически активного гормона – их соотношение может меняться в зависимости от концентрации связывающих белков, что определяет приоритет определения в рутинной клинической практике св. Т<sub>4</sub>, в первую очередь для диагностики гипотиреоза и тиреотоксикоза. Во время беременности уровень тироксин-связывающего глобулина по мере увеличения сроков прогрессивно нарастает и к ее середине повышается от исходного в два раза. Это закономерно приводит к тому, что уровень общего Т<sub>4</sub> во время беременности в норме всегда будет определяться как повышенный относительно обычного референсного диапазона. Последнее на протяжении долгого

времени было основанием для того, чтобы подчеркивать приоритет определения именно св.  $T_4$ . Однако представленные рекомендации между двух зол рекомендуют выбрать меньшее. “Два зла” — это прогнозируемое количественно (примерно в 1,5 раза) завышение уровня общего  $T_4$  и не вполне прогнозируемое и зависимое от конкретной тест-системы занижение уровня св.  $T_4$ . “Меньшим злом” предлагается считать первое, хотя формулировки остаются по-английски обтекаемыми: “интерпретировать с осторожностью...”, “может быть адаптирован...”. Налицо опять же нерешенная проблема лабораторной диагностики, тем не менее в клинической практике ее можно преодолеть, зная приведенные закономерности и больше полагаясь на уровень ТТГ. Хотя в отношении ТТГ тут же возникнет проблема референсных диапазонов, которая вновь будет обсуждаться ниже. Но спасает то, что проблема референсного диапазона ТТГ возникает преимущественно на ранних сроках беременности, а проблема занижения уровня св.  $T_4$  — наоборот, на поздних, когда на ТТГ как раз и можно более спокойно положиться.

**1.2.1. Явный (манифестный) гипотиреоз** сопровождается серьезным неблагоприятным влиянием на плод, в связи с чем его необходимо максимально избегать (уровень А; Док — Хор; GRADE 1; ØØØØ).

**1.2.2. Субклинический гипотиреоз** (уровень ТТГ повышен относительно триместр-специфического референсного диапазона; нормальный уровень св.  $T_4$ ) может сопровождаться неблагоприятными последствиями как для матери, так и для плода, что было показано для женщин, у которых определялись антитела к ЩЖ. По данным ретроспективных исследований, лечение  $L-T_4$  в этой ситуации улучшало акушерский прогноз, однако данные об отдаленном благоприятном влиянии на неврологическое развитие детей пока отсутствуют. Сопоставляя потенциальные преимущества и риски заместительной терапии  $L-T_4$ , панель экспертов рекомендует ее назначение беременным женщинам с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО (акушерские исходы: уровень В; Док — Пл; GRADE 2; ØØØØ ; неврологические исходы: уровень I; Док — Пл; GRADE 2; ØØØØ). Кроме того, панель экспертов рекомендует назначение заместительной терапии беременным женщинам с субклиническим гипотиреозом и при отсутствии носительства АТ-ТПО (акушерские исходы: уровень С; Док — Пл; GRADE 2; ØØØØ ; неврологические исходы: уровень I; Док — Пл; GRADE 2; ØØØØ).

**Комментарий.** Критиковать что бы то ни было, в том числе и рекомендации, как известно, куда проще, чем их создавать. Пожалуй, нет таких рекомендаций по клиниче-

ской медицине, где были бы даны все ответы на вопросы. Это, видимо, вытекает из самого определения и места этих рекомендаций в клинической практике. В этой ситуации попытка придания рекомендациям некоего статуса “стандартов” представляется совершенной утопией. Тем не менее наша задача — критика и обсуждение. Итак, начнем с первых скобок: в определении субклинического гипотиреоза уже попали триместр-специфические диапазоны для ТТГ, которые будут обсуждаться ниже, и, самое интересное, все-таки св.  $T_4$ , к которому, согласно первой рекомендации, предлагается относиться настороженно. Наиболее интересно и важно, что эти рекомендации, в отличие от АТА-2011, предлагают назначать заместительную терапию при субклиническом гипотиреозе независимо от того, определяются у женщины АТ-ТПО или нет. Логика здесь, на мой взгляд, достаточно проста. С одной стороны, доказательность такого назначения и в том и в другом случае, особенно с учетом новых референсных диапазонов, невысока и, как это следует из текста, одинакова. С другой стороны, что наиболее важно, риск назначения женщине заместительной терапии  $L-T_4$  или минимальный, или вообще нулевой — понятно, что такое назначение ни к чему плохому не приведет. Сопоставив потенциальную, пусть гипотетическую и недоказанную, пользу назначения  $L-T_4$  и его риск, получаем представленную рекомендацию. С практической точки зрения и с позиций клинической логики такая рекомендация проще и куда понятнее фразы из рекомендаций АТА-2011 “при отсутствии носительства АТ-ТПО нет данных как за, так и против назначения заместительной терапии  $L-T_4$  беременным с субклиническим гипотиреозом”. С другой стороны, остается без ответа вопрос о том, каков генез субклинического гипотиреоза (по сути, всего лишь высоконормальный ТТГ) у беременной женщины при отсутствии признаков АИТ, в частности носительства АТ-ТПО.

**1.2.3.** Если гипотиреоз диагностирован до наступления беременности, мы рекомендуем перед ее планированием подбор дозы  $L-T_4$  с целью поддержания уровня ТТГ менее 2,5 мЕд/л (уровень С; Док — Пл; GRADE 2; ØØØØ).

**1.2.4.** Дозу  $L-T_4$  обычно нужно увеличить на 4–6-й неделе беременности примерно на 30% и более (уровень А; Док — Хор; GRADE 1; ØØØØ).

**Комментарий.** Практичнее, наверное, рекомендовать увеличивать дозу  $L-T_4$  сразу после констатации наступления беременности, поскольку это нечасто происходит раньше 4 нед. Да и есть ли смысл высчитывать на таких ранних сроках дни и недели?

**1.2.5.** Если во время беременности диагностирован явный гипотиреоз, показатели, характеризую-

щие функцию ЩЖ, необходимо нормализовать максимально быстро. Доза L-T<sub>4</sub> должна подбираться так, чтобы уровень ТТГ поддерживался ниже 2,5 мЕд/л в первом триместре или менее 3,0 мЕд/л во втором и третьем триместрах. Оценку адекватности терапии необходимо проконтролировать через 30–40 дней, а потом каждые 4–6 нед (уровень А; Док – Хор; GRADE 1; 0000).

**1.2.6.** У женщин с признаками аутоиммунной патологии ЩЖ без нарушения ее функции на ранних сроках беременности необходима динамическая оценка уровня ТТГ каждые 4–6 нед с целью раннего выявления гипотиреоза (уровень А; Док – Ср; GRADE 1; 0000).

**1.2.7.** После родов большинству пациенток нужно снизить дозу L-T<sub>4</sub> до той, которую они получали до беременности (уровень А; Док – Хор; GRADE 1; 0000).

## 2. Диагностика и лечение тиреотоксикоза: материнские и фетальные аспекты

### 2.1. Диагностика и лечение тиреотоксикоза: материнские аспекты

**2.1.1.** При выявлении во время беременности сниженного уровня ТТГ тиреотоксикоз, который сопровождается определенными рисками для матери и плода, необходимо дифференцировать с физиологическим гипертиреозом. Дифференцировка болезни Грейвса и гестационного гипертиреоза базируется на выявлении зоба, антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), эндокринной офтальмопатии и другой аутоиммунной патологии; выявление АТ-ТПО этого сделать не позволяет (уровень В; Док – Ср; GRADE 1; 0000).

**2.1.2.** При манифестном тиреотоксикозе вследствие болезни Грейвса или узлового токсического зоба тиреостатические препараты должны быть назначены или, если женщина их уже получала, их доза должна быть подобрана так, чтобы уровень св. Т<sub>4</sub> был в норме или несколько выше нормы (уровень I; Док – Пл; GRADE 2; 0000).

**Комментарий.** Поскольку опять же разговор зашел о св. Т<sub>4</sub>, здесь следует помнить все то, что о нем сказано выше. Судя по всему, по мере увеличения срока беременности все более оптимальным будет поддержание уровня св. Т<sub>4</sub> на фоне тиреостатической терапии несколько выше нормы (верхний предел обычного референсного диапазона). В целом общая тенденция к занижению реального уровня

св. Т<sub>4</sub> по мере увеличения срока беременности является одним из факторов того, что выраженность тиреотоксикоза при болезни Грейвса тоже постепенно снижается.

**2.1.3.** Пропилтиоурацил (ПТУ), если он доступен, рекомендуется как препарат выбора для лечения тиреотоксикоза в первом триместре беременности, в связи с тем что прием тиамазола (ТМЗ) может быть ассоциирован с врожденными аномалиями, развивающимися в период органогенеза в первом триместре. При недоступности и непереносимости ПТУ может быть назначен ТМЗ. ПТУ в дозе 100–150 мг эквивалентен примерно 10 мг ТМЗ. В недавнем докладе FDA (США) было отмечено, что в редких случаях прием ПТУ может приводить к тяжелым гепатотоксическим реакциям. В связи с этим мы рекомендуем перевод пациенток с ПТУ на ТМЗ по окончании первого триместра беременности. По имеющимся данным, ТМЗ и ПТУ одинаково эффективны в лечении тиреотоксикоза у беременных женщин. При выборе тиреостатического препарата клиницисты должны принимать во внимание многие факторы, включая потенциальные сложности при переводе пациентки с одного препарата на другой. При смене тиреостатических препаратов функцию ЩЖ необходимо оценить через 2 нед, а потом – с интервалом в 2–4 нед (уровень В; Док – Ср; GRADE 1; 0000). Поскольку гепатотоксическая реакция на ПТУ может возникнуть внезапно, беременным женщинам рекомендуется каждые 3–4 нед оценивать функцию печени (уровень С; Док – Пл; GRADE 2; 0000).

**Комментарий.** Аналогичную рекомендацию мы уже обсуждали в статье, посвященной рекомендациям АТА-2011. Здесь сделано весьма практичное замечание о том, что нужно оценивать рациональность перевода с одного тиреостатика на другой у каждой конкретной пациентки. Действительно, женщины чаще попадают к эндокринологу уже ближе к концу первого триместра, и назначение одного препарата на две недели и последующий перевод на другой вряд ли оправданы. Кроме того, возможны ситуации, когда женщина уже принимает тиреостатики, чаще ТМЗ, по поводу болезни Грейвса и у нее наступает беременность. Опять же, есть ли смысл в этой ситуации “метаться” то с одним препаратом, то с другим, особенно памятуя о том, что описаны лишь единичные случаи развития врожденных аномалий на фоне приема женщиной ТМЗ?

**2.1.4.** Тиреоидэктомия при болезни Грейвса во время беременности может быть показана в следующих случаях:

1. Тяжелые побочные реакции на тиреостатические препараты.



2. Необходимость назначения больших доз тиреостатиков для компенсации тиреотоксикоза (более 30 мг ТМЗ или более 450 мг ПТУ).

3. Пациентка настойчиво не выполняет рекомендации по приему тиреостатиков, и у нее сохраняется выраженный тиреотоксикоз.

Оптимальным временем для проведения тиреоидэктомии является второй триместр беременности (уровень С; Док – Ср; GRADE 2; ØØØØ).

**Комментарий.** Достоинствами этой рекомендации являются выделение по пунктам показаний к тиреоидэктомии, а также четкое обозначение доз тиреостатиков, на фоне которых тиреотоксикоз следует считать плохо контролируемым и которые небезопасны для плода.

**2.1.5.** Данные о том, что лечение субклинического тиреотоксикоза улучшает исходы беременности, отсутствуют, при том что само назначение тиреостатиков может быть небезопасным для плода (уровень С; Док – Ср; GRADE 2; ØØØØ).

**Комментарий.** Более того, непонятно, что следует принимать во время беременности за субклинический тиреотоксикоз, если у 30% женщин уровень ТТГ ниже 0,4 мЕд/л, а согласно рекомендациям АТА-2011, референсный диапазон для ТТГ в первом триместре следует рассматривать от 0,1 мЕд/л. Даже если у женщины есть признаки болезни Грейвса, например эндокринная офтальмопатия, и при этом определяется лишь сниженный или даже подавленный уровень ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов, то и в этой ситуации решить, что это – истинный субклинический тиреотоксикоз или нормальное для ранних сроков снижение уровня ТТГ, – не представляется возможным.

## 2.2. Диагностика и лечение тиреотоксикоза: аспекты плода

**2.2.1.** Поскольку антитела к рецептору ТТГ (стимулирующие, блокирующие) свободно проникают через плаценту и могут стимулировать ЩЖ плода, их определение у женщины целесообразно на 22-й неделе беременности в следующих ситуациях:

1. Болезнь Грейвса с тиреотоксикозом во время беременности.

2. Болезнь Грейвса в анамнезе, по поводу которой до наступления беременности была предпринята тиреоидэктомия или терапия <sup>131</sup>I.

3. Анамнез неонатального тиреотоксикоза при предшествовавших родах.

4. Повышение уровня АТ-рТТГ в прошлом.

В ситуации, когда у женщин не определяются АТ-рТТГ или когда им не требуется назначения тиреостатических препаратов, риск развития неона-

тальной дисфункции ЩЖ очень низок (уровень В; Док – Ср; GRADE 1; ØØØØ).

**2.2.2.** <sup>131</sup>I противопоказан беременным женщинам. Если он в этой ситуации по какой-то причине был назначен, пациентку необходимо информировать о возможных побочных эффектах, включая патологию ЩЖ у плода, если <sup>131</sup>I был назначен после 12 нед беременности (уровень А; Док – Хор; GRADE 1; ØØØØ). Данные о том, прерывать в этой ситуации беременность или нет, отсутствуют (уровень I; Док – Пл; GRADE 2; ØØØØ).

**2.2.3.** У женщин, у которых определяется 2–3-кратное повышение уровня АТ-рТТГ, а также если женщина получает тиреостатики, необходим мониторинг уровня св. Т<sub>4</sub>, а также УЗИ плода на 18–22-й неделе, а в дальнейшем – каждые 4–6 нед или при появлении клинических показаний. Признаками, которые могут свидетельствовать о нарушении функции ЩЖ у плода, являются: увеличение ЩЖ, задержка роста, гидропс, ускоренное созревание костей, тахикардия или сердечная недостаточность. При выявлении тиреотоксикоза у плода женщине необходимо назначение ТМЗ или ПТУ при условии частого клинического и гормонального исследования, а также динамического УЗИ (уровень В; Док – Ср; GRADE 1; ØØØØ).

**2.2.4.** Забор пуповинной крови рекомендуется только в тех случаях, когда диагноз патологии ЩЖ у плода не удастся установить на основании клинических и ультразвуковых данных и при этом информация от этого инвазивного исследования может как-то отразиться на тактике (уровень В; Док – Ср; GRADE 2; ØØØØ).

**2.2.5.** Всем новорожденным от женщин с болезнью Грейвса (за исключением тех, у кого отсутствуют АТ-рТТГ и которым не показана тиреостатическая терапия) необходимо обследование на предмет нарушений функции ЩЖ и, при необходимости, соответствующая терапия (уровень В; Док – Ср; GRADE 1; ØØØØ).

## 3. Рвота беременных и тиреотоксикоз

**3.1.** У женщин со рвотой беременных (5%-ная потеря веса, дегидратация, кетонурия) показана оценка функции ЩЖ (ТТГ, общий Т<sub>4</sub> или индекс св. Т<sub>4</sub> или св. Т<sub>4</sub>) и антител к рецептору ТТГ (уровень В; Док – Ср; GRADE 2; ØØØØ).

**Комментарий.** Антитела к рецептору ТТГ, скорее, имеет смысл определять в том случае, если у женщины выявлен тиреотоксикоз, как минимум по той причине, что у большинства женщин со рвотой беременных тиреотоксикоз выявлен не будет. Кроме того, следует отметить, что

поскольку речь, как правило, идет о ранних сроках беременности, для оценки функции ЩЖ в этой ситуации вполне приемлемо определение уровня св.  $T_4$ .

**3.2.** Большинству женщин со рвотой (*hyperemesis gravidarum*), даже при наличии симптомов, сходных с тиреотоксическими, подавленным ТТГ и повышенным св.  $T_4$  тиреостатическая терапия не показана (уровень А; Док – Хор; GRADE 1; 0000). Вопрос об их назначении может возникать в ситуации, когда у женщины имеются выраженные симптомы тиреотоксикоза или если уровень общего  $T_3$  превышает референсный диапазон для беременных. Для лечения в таких ситуациях после консультации с акушером могут быть назначены бета-блокаторы, например метопролол (уровень В; Док – Пл; GRADE 2; 0000).

**3.3.** При выявлении у женщины со рвотой беременных болезни Грейвса (св.  $T_4$  выше референсного диапазона для беременных или общий  $T_4 > 150\%$  от верхней границы референсного диапазона, ТТГ  $< 0,01$  мЕд/л, положительные АТ-рТТГ) показано назначение тиреостатической терапии (уровень А; Док – Хор; GRADE 1; 0000).

#### 4. Аутоиммунные тиреопатии и невынашивание беременности

**4.1.** Существует взаимосвязь между носительством антител к ЩЖ и самопроизвольным прерыванием беременности. Универсальный скрининг с определением антител к ЩЖ и какие-либо вмешательства не могут быть рекомендованы. К январю 2011 года опубликованы результаты только одного рандомизированного интервенционного исследования, в котором было показано, что назначение L- $T_4$  при отсутствии гипотиреоза женщинам с антителами к ЩЖ приводило к снижению вероятности выкидыша в первом триместре, при этом продолжительность лечения была очень короткой. Тем не менее у женщин с АТ-ТПО повышен риск развития и прогрессирования гипотиреоза, в связи с этим у них необходима оценка уровня ТТГ при планировании беременности, а также в первом и втором триместрах (уровень С; Док – Ср; GRADE 2; 0000).

#### 5. Узловой зоб и рак щитовидной железы

**5.1.** Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) показана во время беременности преимущественно при солидных узлах более 1 см в диаметре. При узлах размером между 5 мм и 1 см ТАБ показана женщинам при высоком анамнестическом риске рака или при подозрительных данных УЗИ. При сложных узлах диаметром 1,5–2 см и больше

также показана пункционная биопсия. Если речь идет о последних неделях беременности, ТАБ может быть отложена до послеродового периода. Преимущество следует отдавать ТАБ под контролем УЗИ (уровень В; Док – Ср; GRADE 1; 0000).

**Комментарий.** В общем и целом, на мой взгляд, было бы вполне достаточно указать, что подходы к диагностике при узловом зобе не отличаются от принятых, со ссылкой на последние совместные рекомендации АТА и ЕТА. Зачем именно во время беременности обсуждать отдельно кистозные узлы диаметром 1,5–2 см и больше, при которых “тоже показана пункция”? Новшеством этой рекомендации является предложение откладывать пункции, только если узел выявлен на последних неделях беременности. В предыдущих рекомендациях в этом плане обсуждались любые сроки. По опыту, вызвать женщину на обследование после родов значительно сложнее, чем беременную. Ну и конечно, поиск узлов на последних неделях беременности (как, наверное, и вообще их настойчивый поиск, если речь не идет о пальпации ЩЖ) вряд ли целесообразен.

**5.2.** Если узел ЩЖ выявлен в первом или в начале второго триместра и при этом диагностирована опухоль ЩЖ или высокая вероятность опухоли с быстрым ростом узла или в сочетании с шейной лимфаденопатией, показаний для прерывания беременности нет, но в этой ситуации может быть рекомендовано хирургическое лечение во втором триместре. При выявлении у женщины папиллярного рака или фолликулярной неоплазии без признаков прогрессирования заболевания или в ситуации, когда женщина предпочитает не предпринимать операцию до послеродового периода, ее следует успокоить в том плане, что подавляющее большинство высокодифференцированных карцином ЩЖ характеризуются очень медленным ростом и перенос хирургического лечения на послеродовой период вряд ли как-то отразится на прогнозе рака ЩЖ (уровень В; Док – Ср; GRADE 1; 0000).

**5.3.** Женщинам, получавшим в прошлом лечение по поводу РЩЖ, а также если он диагностирован во время беременности, но оперативное лечение отложено до послеродового периода, рекомендуется назначение препаратов тиреоидных гормонов с целью поддержания супрессированного, но определяемого уровня ТТГ. Пациентам с высоким риском может быть рекомендовано большее подавление уровня ТТГ. Уровень св.  $T_4$  или общего  $T_4$  в идеале во время беременности не должен быть повышен (уровень I; Док – Пл; GRADE 2; 0000).

**Комментарий.** Рекомендация о назначении супрессивной терапии в той части, где речь идет о женщинах с неуда-

ленной ЩЖ, имеют уровень I. Понятно, что доказать таких случаях преимущества супрессивной терапии почти невозможно как минимум в связи с их редкостью и разрозненностью. Тем не менее эта рекомендация следует общей логике лечения высокодифференцированного рака ЩЖ.

**5.4.** Терапия радиоактивным йодом ( $^{131}\text{I}$ ) противопоказана во время беременности и грудного вскармливания, а также как минимум на протяжении 4 нед после его прекращения (уровень А; Док – Хор; GRADE 1;  $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ ). Кроме того, наступления беременности следует избегать на протяжении 6–12 мес женщинам, которые получили терапевтические дозы  $^{131}\text{I}$ , что позволяет обеспечить развитие ремиссии рака ЩЖ и стабильность тиреоидной функции (уровень В; Док – Ср; GRADE 1;  $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ ).

## 6. Беременность и потребление йода

**6.1.** Общее потребление йода женщинами детородного возраста должно составлять около 150 мкг в день. Если это возможно, перед наступлением беременности, а также на ее протяжении и в период грудного вскармливания потребление йода желательно увеличить примерно до 250 мкг в день (уровень А; Док – Хор; GRADE 1;  $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ ).

**6.2.** Нежелательно, чтобы поступление йода во время беременности и грудного вскармливания двукратно превысило рекомендуемую суточную потребность (РСП) в йоде, то есть 500 мкг в день (уровень I; Док – Пл; GRADE 2;  $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ ).

**Комментарий.** Уровень этой рекомендации куда ниже, чем предыдущей. Повышение потребления йода выше 250 мкг не имеет доказанных преимуществ, еще большее повышение – до 500 мкг – безопасно. Более того, судя по всему, и еще большее повышение, условно говоря до 1000 мкг, тоже безопасно, если вспомнить, что в некоторых странах, например в Японии, оно близко к этому. В связи с этим закономерно выбрана такая “серая зона” между необходимым количеством йода, безопасной, но лишенной особого смысла дозой и тем количеством, при котором уже потенциально могут возникать неблагоприятные последствия. В ситуации потребления микроэлемента другой подход вряд ли возможен, поскольку точно контролировать его поступление в организм (как дозу лекарственного препарата) невозможно и речь идет о популяционных выкладках. Как будет сказано ниже, на практическом уровне йодная профилактика в виде 150–200 мкг – это, пожалуй, и есть “сухой остаток” всех рассуждений о йоде во время беременности.

**6.3.** Хотя это исследование не рекомендуется для клинической практики, адекватность потребления йода во время беременности при популяционном ис-

следовании может быть оценена в репрезентативной выборке при помощи определения медианы уровня йодурии (МЙУ), которая в идеале составляет 150–200 мкг/л. При подозрении на значительный недостаток или избыток потребления йода дополнительно может быть рекомендовано определение уровня ТТГ и тиреоидных гормонов (уровень А; Док – Хор; GRADE 1;  $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ ).

**6.4.** Для достижения рекомендованного суточного потребления йода в той или иной популяции необходимо иметь в виду многочисленные факторы, которые могут на него влиять. Следует иметь в виду следующие варианты, которые потребуют разных подходов к йодной профилактике:

1. Страны с нормальным уровнем потребления йода и/или хорошо функционирующими программами всеобщего йодирования соли (ВЙС).

2. Страны, где не функционируют программы ВЙС и где проблема лишь частично актуализирована.

3. Страны, где не функционируют программы ВЙС и где сложные социально-экономические условия. (уровень А; Док – Хор; GRADE 1;  $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ ).

**6.5.** Для йодной профилактики мы рекомендуем однократный прием пренатальных витаминов, в состав которых входит 150–200 мкг йода в виде калия йодида или йодата, при этом содержание йода надежно выверено. В идеале йодную профилактику желательно начать на этапе планирования беременности. Прием препаратов, содержащих железо, необходимо разделить по времени с приемом препаратов тиреоидных гормонов как минимум на 2 часа (уровень В; Док – Ср; GRADE 2;  $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ ).

**6.6.** У кормящих женщин суточная потребность в йоде составляет 250 мкг, что обеспечивает поступление с молоком ребенку 100 мкг йода в день (уровень А; Док – Хор; GRADE 1;  $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ ).

## 7. Послеродовой тиреоидит (ПТ)

**7.1.** Данных для того, чтобы рекомендовать скрининг на послеродовой тиреоидит среди всех женщин, недостаточно (уровень I; Док – Пл; GRADE 2;  $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ ).

**7.2.** У женщин, которые являются носительницами АТ-ТПО, рекомендуется определение ТТГ на 6–12-й неделе беременности, а также через 6 мес после родов и при наличии клинических показаний (уровень А; Док – Хор; GRADE 1;  $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ ).

**Комментарий.** Не вполне понятно, почему не рекомендовано определение ТТГ не только через 6, но и через 3 мес после родов для выявления тиреотоксической фазы ПТ. Возможно, это связано с тем, что лечения легкой тиреотоксической фазы ПТ все равно чаще всего не требу-

ется, а если тиреотоксикоз будет не легким, это попадает в разряд клинических показаний для проведения теста. Гипотиреодная фаза, наоборот, как правило, требует лечения и при этом клинически протекает в виде неспецифических симптомов, которые в послеродовом периоде могут быть обусловлены массой причин. Если эти рассуждения справедливы, почему тогда эти 3 мес фигурируют в следующей рекомендации?

**7.3.** Поскольку распространенность ПТ среди женщин с сахарным диабетом 1 типа, с болезнью Грейвса в стадии ремиссии и при хроническом вирусном гепатите выше, чем в общей популяции, им рекомендуется скрининговое определение уровня ТТГ через 3 и 6 мес после родов (уровень В; Док – Ср; GRADE 2; ØØØØ).

**7.4.** У женщин с ПТ в анамнезе значительно повышен риск развития стойкого первичного гипотиреоза на протяжении 5–10 лет после эпизода ПТ. У этих женщин рекомендуется ежегодное определение уровня ТТГ (уровень А; Док – Хор; GRADE 1; ØØØØ).

**7.5.** У женщин с бессимптомным ПТ, когда уровень ТТГ выше нормы, но не превышает 10 мЕд/л, в ситуации когда сразу же не планируется очередная беременность, назначение лечения не обязательно, но если оно не назначено, определение ТТГ необходимо повторить через 4–8 нед. Если повышение уровня ТТГ сохраняется, показано назначение L-T<sub>4</sub>. Если повышение ТТГ сопровождается симптоматикой или планируется беременность, показано назначение L-T<sub>4</sub> (уровень В; Док – Ср; GRADE 2; ØØØØ).

**7.6.** Данных о том, что ПТ или носительство антител к ЩЖ (у женщин, у которых ПТ не развился) ассоциированы с послеродовой депрессией (ПД), недостаточно (уровень I; Док – Пл; GRADE 2; ØØØØ). Тем не менее, поскольку депрессия вследствие гипотиреоза потенциально обратима, у женщин с ПД рекомендуется скрининг на гипотиреоз и его лечение (уровень В; Док – Ср; GRADE 2; ØØØØ).

## 8. Скрининг нарушений функции щитовидной железы во время беременности

**8.1-(А).** Универсальный скрининг здоровых женщин на предмет нарушений функции ЩЖ до наступления беременности не рекомендуется (уровень I; Док – Пл; GRADE 2; ØØØØ).

**Комментарий.** Нельзя не признать справедливость этого заключения. “До наступления беременности” – это

значит у всех здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста. Во-первых, очевидно, что такой скрининг малореален, а во-вторых, каким образом его проводить? В супермаркетах и салонах красоты? Ведь у здоровых небеременных женщин нет особых оснований посещать медицинские учреждения. Если перефразировать и обсудить “планирующих беременность”, получается почти то же самое, поскольку совершенно (!) здоровые женщины и с этой целью не склонны посещать врача, да и есть ли для такого посещения доказательные основания? Кроме того, планировать беременность и быть беременной – это разные вещи, которые могут быть значительно расставлены во времени. Ведь скрининг – это не действия врача в отдельном взятом кабинете. Если провозгласить универсальный скрининг – нужно предложить, как его столь же универсально осуществлять. Хотя, как мы увидим дальше, последующие рекомендации оставят не так много женщин, которым ТТГ при планировании беременности и ее наступлении определять особо не надо. С одной стороны, нет ни доказательности, ни возможности этот скрининг осуществлять (если рассуждать об этом скрининге по аналогии со скринингом такого заболевания, как, например, врожденный гипотиреоз), с другой (когда речь идет не о масштабах страны, а об отдельно взятой женщине, пришедшей по какой-то причине на прием) – вряд ли у кого-то из эндокринологов и гинекологов есть предубеждение в отношении определения в этой ситуации ТТГ (как, например, правомерно предубеждение в отношении всеобщего УЗИ-рвования ЩЖ у населения в поисках узлового зоба). В этом, видимо, и состоит проблема соотношения понятий “screening” и “case finding”.

**8.1-(В).** Тем не менее медицинским работникам следует выделять лиц с повышенным риском тиреодной патологии (табл. 2) на основании анамнеза, данных физикального исследования или результатов прошлых анализов. У таких женщин на этапе планирования беременности рекомендуется определение уровня ТТГ. Если уровень ТТГ превышает 2,5 мЕд/л, исследование рекомендуется повторить. Хотя результаты рандомизированных контролируемых исследований в этом плане отсутствуют, панель экспертов сочла возможным рекомендовать в этой ситуации назначение небольших доз L-T<sub>4</sub> с целью поддержания уровня ТТГ ниже 2,5 мЕд/л. Это лечение может быть отменено после родов или если беременность не наступила (уровень I; Док – Пл; GRADE 2; ØØØØ).

**Комментарий.** Согласитесь, что с трудом найдется сейчас женщина, которую нельзя отнести ни к одному из пунктов таблицы. Последний пункт подразумевает всех беременных, проживающих в России. Сам по себе 1-й пункт – это, наверное, большая часть беременных женщин в современном мире, за исключением развивающихся



**Таблица 2.** Группы риска, в которых рекомендуются скрининговая оценка функции ЩЖ, среди беременных и планирующих беременность женщин

1. Возраст старше 30 лет
2. Семейный анамнез аутоиммунных заболеваний и гипотиреоза
3. Зоб
4. Носительство антител к ЩЖ, в первую очередь АТ-ТПО
5. Симптомы или проявления гипотиреоза
6. Диабет 1 типа или другие аутоиммунные заболевания
7. Бесплодие
8. Прерывание беременности или преждевременные роды в анамнезе
9. Облучение области головы и шеи, а также хирургические вмешательства на ЩЖ в анамнезе
10. Прием левотироксина
11. Проживание в регионе йодного дефицита

ся стран. Наконец, если добавить 5-й пункт — симптомы гипотиреоза... Получается интересный маневр — вначале сказать об отсутствии доказательности скринингового определения ТТГ, а потом привести группы риска, в отношении которых можно сказать, что сложнее найти беременную, которая к ним не относится, чем наоборот.

**8.2-(А).** У всех женщин с предшествовавшей патологией ЩЖ или получающих L-T<sub>4</sub> при планировании беременности рекомендуется определение ТТГ (уровень В; Док — Ср; GRADE 1; ØØØØ).

**8.2-(В).** Если гипотиреоз диагностирован до беременности, то при ее планировании рекомендуется изменить дозу L-T<sub>4</sub> таким образом, чтобы уровень ТТГ не превышал 2,5 мЕд/л (уровень С; Док — Ср; GRADE 2; ØØØØ).

**8.2-(С).** При разговоре со всеми планирующими беременность женщинами, которые получают L-T<sub>4</sub>, необходимо выяснить, насколько они понимают необходимость увеличения дозы L-T<sub>4</sub> после зачатия. Им необходимо рекомендовать обращение к врачу сразу при отсутствии менструального цикла или подозрении на наступление беременности с целью определения уровня ТТГ. До определения теста следует рекомендовать самостоятельное увеличение дозы L-T<sub>4</sub> примерно на 30%, что составляет дополнительный прием двух обычных доз L-T<sub>4</sub> за неделю (9 доз вместо 7) (уровень В; Док — Ср; GRADE 2; ØØØØ).

**8.3-(А).** Всеобщий скрининг на предмет выявления АТ-ТПО как до, так и во время беременности не рекомендуется (уровень С; Док — Ср; GRADE 2; ØØØØ).

**8.3-(В).** Тем не менее у женщин с АТ-ТПО повышен риск самопроизвольного прерывания беремен-

ности, преждевременных родов, прогрессирования гипотиреоза и развития ПТ. Таким образом, если о носительстве АТ-ТПО у женщины уже известно, у нее рекомендуется определение уровня ТТГ при планировании беременности, а также в ее первом и втором триместрах (уровень С; Док — Ср; GRADE 1; ØØØØ).

**8.4-(А).** Панель экспертов не достигла согласия в отношении рекомендаций по поводу скрининга среди женщин на ранних сроках беременности. Отстаивались два варианта тактики:

**8.4-(А-1).** Часть экспертов предложили рекомендовать скрининг всех беременных женщин с определением уровня ТТГ на 9-й неделе беременности или на первом визите к врачу по поводу наступления беременности (уровень С; Док — Ср; GRADE 2; ØØØØ).

**8.4-(А-2).** Часть экспертов предложили формулировку, в соответствии с которой нет данных как за, так и против всеобщего скрининга на ТТГ среди беременных на их первом визите к врачу. Эти эксперты предложили проводить агрессивный поиск с проведением теста в группах повышенного риска (см. табл. 2) на 9-й неделе беременности или на первом визите женщины к врачу, при этом они согласны с тем, что в части ситуаций степень этого риска не может быть реально оценена. В этих случаях, если идеология местной медицинской практики этому не противоречит, определение уровня ТТГ может быть рекомендовано на 9-й неделе или на первом визите к врачу (уровень I; Док — Пл; GRADE 2; ØØØØ).

**Комментарий.** Как у клинициста, у меня просто вскипает самообладание от того, что копия ломаются из-за определения одного только ТТГ — достаточно дешевого и доступного теста. По степени накала дискуссии складывается впечатление, что речь идет о рекомендации какого-то очень дорогого исследования, типа ПЭТ-сканирования и т.п. С позиции доказательности, которая лежит в основе создания рекомендаций, правы, наверное, обе стороны. И в целом это достаточно интересный вариант представления несогласия между членами экспертной панели.

**8.4-(В).** Если уровень ТТГ выше, чем 2,5 мЕд/л, на момент проведения исследования (или более 3,0 мЕд/л во втором триместре), рекомендуется начать заместительную терапию L-T<sub>4</sub> (для явного гипотиреоза: уровень А; Док — Хор; GRADE 1; ØØØØ; для акушерских исходов при субклиническом гипотиреозе: уровень С; Док — Ср; GRADE 2; ØØØØ; для неврологических исходов при субклиническом гипотиреозе: уровень С; Док — Пл; GRADE 2; ØØØØ).

**8.4-(С).** Если уровень ТТГ составляет 2,5–10 мЕд/л, стартовая доза L-T<sub>4</sub> составляет 50 мкг в день и более. Другие препараты гормонов ЩЖ (например, L-T<sub>3</sub>)

назначать не рекомендуется (уровень С; Док – Ср; GRADE 2; ØØØØ).

**8.5.** У женщин с высоким риском послеродового тиреоидита в послеродовом периоде между 6-й и 12-й неделями после родов рекомендуется скрининговое определение уровня ТТГ. К группам высокого риска относятся:

1. Носительницы АТ-ТПО.
2. Женщины с 1 типом диабета.
3. Женщины с анамнезом ПТ.

У женщин с болезнью Грейвса, у которых на протяжении заболевания развилась ремиссия тиреотоксикоза, необходимо определение уровня ТТГ через 3–6 мес после родов (уровень С; Док – Пл; GRADE 2; ØØØØ).

### **Заключение**

Перед нами достаточно важный документ, на который, судя по всему, мы будем ссылаться не один год, а возможно и дольше. В общем и целом он сохраняет те многие неизбежные противоречия, которые мы обсуждали, представляя рекомендации АТА-2011 (Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2012; 1). Эта тема, как наименее разработанная, проходит красной нитью через последние рекомендации по диагностике и лечению гипотиреоза (Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2012; 2). При всем при этом представленные в этой статье рекомендации выгодно отличает более четкая позиция по вопросу, который оставался наиболее подвешенным, причем эта четкая позиция не основывается на появлении большей доказательности, а скорее, связана с пониманием того, что практическим врачам так или иначе нужно давать более четкие рекомендации. Имеется в виду лечение во время беременности гипотиреоза с уровнем ТТГ более 2,5 мЕд/л. Рекомендации АТА-2011 предлагают в этой

ситуации назначение L-T<sub>4</sub> при выявлении у женщины носительства АТ-ТПО, а при их отсутствии указывают на то, что “нет оснований как назначить L-T<sub>4</sub>, так и не назначить его”. Как в этой весьма частой для клинической практики ситуации поступить врачу – совершенно непонятно. Представленные рекомендации Endocrine Society перешагивают через отсутствие доказательности и предлагают назначение L-T<sub>4</sub> при уровне ТТГ более 2,5 мЕд/л всем пациенткам, по сути независимо от носительства АТ-ТПО. То же самое касается ситуации, когда аналогичный уровень ТТГ (2,5–4,0 мЕд/л) выявляется при планировании беременности. Следуя логике (опять же без особой доказательности), Endocrine Society предлагает назначение L-T<sub>4</sub> и в этом случае. С практической точки зрения, то есть для клинической работы, это существенный шаг вперед, хотя этот вопрос необходимо еще долго изучать в научных исследованиях. Интересно заметить, что если обратиться к истории разработки диагностических критериев в эндокринологии, они почти всегда только ужесточались. То есть, по опыту, после этих рекомендаций возврата к ТТГ в 4,0 мЕд/л уже, скорее всего, не произойдет.

Как уже указывалось, некоторую смуту, вполне соответствующую ситуации, вносит проблема определения во время беременности общего и свободного Т<sub>4</sub>. Если первая обсуждаемая нами проблема зависит от результатов длительных проспективных исследований, весьма тяжелых с этической точки зрения, то вопрос определения Т<sub>4</sub> носит чисто технический характер. Другими словами, скорость научно-технического прогресса в области гормональной диагностики столь велика, что, скорее всего, в недалеком будущем у нас появятся методы, приемлемые для определения уровня св. Т<sub>4</sub> во время беременности.