

УДК 616.441-008.64:615.3-07-08"312"

М.Є. Маменко

Субклінічний гіпотиреоз у вагітних та дітей: діагностика і лікування з огляду на сучасні рекомендації

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):35-43; doi 10.15574/SP.2019.99.35

Субклінічний гіпотиреоз — найбільш поширений варіант тиреоїдної дисфункції. У більшості дорослих він перебігає безсимптомно та нормалізується без лікування. Тому гайдлайни авторитетних ендокринних товариств рекомендують тактику спостереження та вибіркового лікування пацієнтів із додатковими факторами ризику. Але для вагітної будь-яка, навіть мінімальна, тиреоїдна дисфункція створює ризики несприятливого перебігу вагітності та пологів, а для дитини — затримку нервово-психічного розвитку. Тому Європейська тиреоїдна асоціація рекомендує більш жорсткі референсні інтервали для ТТГ й активне лікування субклінічного гіпотиреозу під час вагітності та до трьох років життя дитини, а в першому триместрі вагітності — навіть ізольованої гіпотироксинемії.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз, вагітність, діти раннього віку, діагностика, лікування, сучасні рекомендації.

Subclinical Hypothyroidism in Pregnant Women and Children: Diagnosis and Treatment, Taking into Account Modern Recommendations

M.E. Mamenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Subclinical hypothyroidism is the most common type of thyroid disorder. In most adults, it is asymptomatic and gets normalized without treatment. That is why the guidelines of reputable endocrine societies recommend the tactics of observation and selective treatment of patients with additional risk factors. But for a pregnant woman any, even minimal, thyroid disorder creates a risk of adverse course of pregnancy and childbirth; and for a child - a delay in neuropsychic development. Therefore, the European Thyroid Association recommends shorter reference intervals for thyroid stimulating hormone, active treatment of subclinical hypothyroidism during pregnancy and up to three years of a child's life, and even isolated hypothyroxinemia during the first trimester of pregnancy.

Key words: subclinical hypothyroidism, pregnancy, children of early age, treatment, current recommendations.

Субклинический гипотиреоз у беременных и детей: диагностика и лечение с учетом современных рекомендаций

M.E. Mamenko

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Субклинический гипотиреоз — наиболее распространенный вариант тиреоидной дисфункции. У большинства взрослых он протекает бессимптомно и нормализуется без лечения. Поэтому гайдлайны авторитетных эндокринных обществ рекомендуют тактику наблюдения и выборочного лечения пациентов с дополнительными факторами риска. Но для беременной любая, даже минимальная, тиреоидная дисфункция создает риск неблагоприятного течения беременности и родов, а для ребенка — задержку нервно-психического развития. Поэтому Европейская тиреоидная ассоциация рекомендует более жесткие референсные интервалы для ТТГ и активное лечение субклинического гипотиреоза во время беременности и до трех лет жизни ребенка, а в первом триместре беременности — даже изолированной гипотироксинемии.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, беременность, дети раннего возраста, лечение, современные рекомендации.

Субклінічний гіпотиреоз (СГ) — найбільш поширений варіант тиреоїдної дисфункції з тих, що зустрічається в популяції. Його частота, за даними різних дослідників, варіює у широких межах. Такі коливання можна пояснити певними генетичними особливостями населення, дефіцитом йоду в продуктах харчування, віковими категоріями, що увійшли у дослідження, а також відмінністю діагностичних критеріїв та тест-систем, які використовуються різними дослідниками. Так, вважається, що в середньому субклінічний гіпотиреоз виникає приблизно у 2,0–2,5% вагітних [23]. Але окремі дослідники в Китаї вказують на частоту 4,0% [37], у Бельгії — 6,8% [26], у Північній Іспанії — 13,7% [4]. Також вважається, що СГ у дитячій популяції зустрічається приблизно із частотою

2% [43]. Поширеність СГ у дорослих в Україні сягає 8%, зростає з віком та з більш високою частотою зустрічається у жінок [2,3]. Бракує даних щодо поширеності СГ серед дитячого населення та вагітних в Україні.

За визначенням, СГ проявляється підвищенням концентрації тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) у крові понад верхню межу референсного інтервалу (зазвичай у межах 5,0–10,0 мО/л) при нормальних рівнях вільного/загального тироксину (Т4). До субклінічної дисфункції також відносять ізольоване зниження рівня Т4 при показниках ТТГ у межах лабораторної норми, яке називають гіпотироксинемією [17].

Вказані синдроми можуть бути діагностовані виключно на підставі лабораторних даних,

оскільки симптоми СГ, як і маніфестного гіпотиреозу, неспецифічні та потенційно асоційовані з особливостями способу життя або іншими патологічними станами [2,17]. Незважаючи на те, що СГ є найбільш поширеним ендокринним синдромом у дітей, зазвичай він встановлюється при детальному обстеженні за наявності таких патологічних станів, як затримка внутрішньоутробного розвитку, недоношеність, перинатальні ураження ЦНС, затяжна жовтяниця, затримка психомоторного розвитку у дітей раннього віку, ожиріння, запори, алопеція, відставання у рості тощо, якщо у процесі діагностичного пошуку у лікаря виникає думка визначити тиреоїдний статус. Дійсну поширеність СГ у популяції можна встановити тільки шляхом проведення масштабних скринінгових досліджень.

Як відомо, більшість розвинених країн світу проводить неонатальний скринінг на вроджений гіпотиреоз. В Україні він ґрунтується на визначенні рівня ТТГ у зразках периферичної крові, забраної з п'яти новонародженої дитини перед випискою з пологового будинку [1]. Незважаючи на те, що головною метою даної програми є вчасна діагностика випадків маніфестного вродженого гіпотиреозу, який потребує термінової замісної терапії, під час скринінгу виявляються численні випадки транзиторних тиреоїдних дисфункцій, які можуть минатися й без лікування. Але дослідження останніх років показали, що навіть субклінічний гіпотиреоз може створювати загрозу для нормального формування структур ЦНС дитини, негативно впливати на її нервово-психічний та фізичний розвиток.

Субклінічний гіпотиреоз у дорослому віці зазвичай не потребує замісної гормональної терапії, а лише спостереження. Така тактика визначається тенденцією до спонтанної нормалізації тиреоїдної функції у понад половини дорослих та відсутністю даних щодо користі прийому препаратів левотироксину для загального стану дорослих із СГ. Лікування може знадобитися при прогресуванні хвороби та за наявності додаткових факторів ризику, зокрема кардіоваскулярних. Особливо обережно підходять до лікування пацієнтів похилого віку. Існує думка, що підвищення ТТГ у них є варіантом вікової норми та не потребує корекції [16,33].

До прогресування зазвичай схильний СГ, який пов'язаний із автоімунним процесом у щитоподібній залозі (ЩЗ). Пацієнти із підвищеним рівнем антитіл до тиреопероксидази

(АТПО) та антитіл до тиреоглобуліну (АТГ) потребують моніторингу щонайменше раз на рік та вирішення питання про замісну терапію при зростанні рівнів ТТГ або трансформації субклінічного гіпотиреозу в маніфестний період [33].

У 2014 році Європейська тиреоїдна асоціація (ЕТА) вирішила створити окремі рекомендації щодо діагностики та лікування субклінічного гіпотиреозу у вагітних та дітей, оскільки саме у цих категорій навіть мінімальна тиреоїдна дисфункція є потенційно небезпечною для росту та розвитку [17]. Вимоги до тиреоїдного синтезу, а також до контролю рівня ТТГ у цей віковий період є більш жорсткими та навіть потребують використання адаптованих лабораторних референсних інтервалів. Крім того, такий стан, як ізольована гіпотироксинемія, є типовим саме для вагітних та небезпечним для розвитку плода [5,17].

Існує думка, що ізольована гіпотироксинемія безпосередньо пов'язана з йодним дефіцитом (ЙД). Вважається, що якщо вагітна вживає замало йодвмісних продуктів, відбувається «переключення» тиреоїдного гормоногенезу на продукцію трийодтироніну (Т3), оскільки для його продукції потрібно менше атомів йоду. При цьому зменшується співвідношення Т4/Т3. Як відомо, в нормі ЩЗ концентрується переважно на продукції тироксину, а утворення більш активного трийодтироніну відбувається шляхом дейодинації на периферії. Оскільки при ізольованій гіпотироксинемії зберігаються досить високі концентрації Т3, підвищення продукції ТТГ не відбувається. З одного боку, таку ситуацію можна розглядати як реакцію адаптації, спрямовану на підтримку тиреоїдного статусу під час вагітності та її збереження. З іншого боку, гіпотироксинемія може загрожувати розвитку головного мозку майбутньої дитини, оскільки відомо, що через плаценту проникають обидва тиреоїдні гормони (Т3 та Т4), а через гематоенцефалічний бар'єр плода — тільки тироксин. Саме він впливає на продукцію нейрограніну, який є третім менеджером у каскаді протеїнкінази С та безпосередньо впливає на формування структур ЦНС, зокрема на розгалуження аксонів. Отже, ізольована гіпотироксинемія матері може потенційно призвести до порушень архітекτονіки головного мозку майбутньої дитини [7,35,36].

Експерти ЕТА також вважають, що субклінічний гіпотиреоз та ізольована гіпотироксинемія асоційовані з порушеннями нервово-психічного розвитку дитини та створюють

ризики для фізіологічного перебігу вагітності. Однак не вистачає даних щодо впливу цих станів на розвиток дітей старшого віку. Також немає переконливих свідчень на користь того, що терапія левотироксином під час вагітності або після народження дитини можуть повністю нівелювати зазначені негативні впливи [6].

Що у зв'язку з цим пропонують експерти?

Вивчення тиреоїдного статусу вагітних

Референсні інтервали ТТГ та ТГ у вагітних відрізняються від таких у загальній популяції. Більше того, вони ще є різними залежно від триместру вагітності. Американська тиреоїдна асоціація (АТА) та Американське ендокринне товариство (АЕТ) пропонують наступні нормативи ТТГ у вагітних: перший триместр — 0,1–2,5 мОд/л; другий триместр — 0,2–3,0 мОд/л; третій триместр — 0,3–3,5 мОд/л [5]. Залишається дискусійним питання, чи можуть ці інтервали бути рекомендовані для всіх країн світу, оскільки різні дослідники вказують на коливання ТТГ у вагітних у більш широкому діапазоні. Незрозуміло, чи відображають такі коливання етнічні особливості, чи пов'язані вони з існуванням локальних чинників для розвитку тиреоїдної патології, перш за все ЙД.

Як відомо, вагітність сама по собі супроводжується підвищеною продукцією хоріонічного гонадотропіну, який стимулює ЩЗ. Крім того, спостерігається збільшення ренального кліренсу йоду, підвищення тироксинзв'язуючого глобуліну у сироватці крові, а також дейодинація Т3 та Т4 у плаценті [7,36].

Наразі залишається актуальним створення триместрових нормативів для рівнів тироксину. Вважається, що Т4 підвищується у першому триместрі вагітності із відносним зниженням у другому і третьому триместрах. Без наявності відповідних референсних інтервалів неможлива коректна діагностика ані СГ, ані ізольованої гіпотироксинемії. Більшість дослідників вважає, що у першому триместрі рівень Т4 не має бути нижчим за 0,8 нг/мл (10,3 пкмоль/л). Але інші межі референсних інтервалів потребують уточнення [17].

У країнах із неліквідованим ЙД, до числа яких належить Україна, саме ЙД вважається головним етіологічним фактором розвитку різних форм тиреоїдної дисфункції [25,32,39,41]. Якщо ж надходження йоду є достатнім, на перший план у якості чинника виходить автоімунна патологія. Причому вважається, що у жінок із СГ для виключення автоімунного генезу захворювання доцільно визначати не тільки

АТПО, але й АТГ. Більше того, ізольоване підвищення останніх супроводжується більш високими рівнями ТТГ [17,19,21,37].

Рекомендації ЄТА, 2014 (1):

1. Триместр-специфічні референсні інтервали для ТТГ та Т4 (вільного або загального) мають бути встановлені у кожному неонатальному відділенні лікарень. Можливі локальні розбіжності.

2. Якщо триместр-специфічні референсні інтервали для ТТГ відсутні у даній лабораторії, рекомендовані наступні верхні межі нормативних значень: перший триместр — 2,5 мОд/л; другий триместр — 3,0 мОд/л; третій триместр — 3,5 мОд/л.

3. Для діагностики тиреоїдної дисфункції у вагітних можуть використовуватися як визначення загального, так і вільного Т4.

4. Рівень ТТГ має бути визначений на початку вагітності під час проведення скринінгу. Якщо встановлено підвищений рівень ТТГ, необхідно визначити рівні Т4 та АТПО. Це дозволяє діагностувати СГ або маніфестний гіпотиреоз, а також виявити пацієнтів з ізольованою гіпотироксинемією та центральним гіпотиреозом.

5. Якщо рівень ТТГ підвищений, а АТПО негативні, необхідно визначити антитіла до тиреоглобуліну. УЗД може бути проведене для визначення ділянок гіпоехогенності або змін структури ЩЗ.

Контроль споживання йоду

Як відомо, потреба в йоді у вагітній жінки зростає до 250 мкг/добу (порівняно з 150 мкг/добу у звичайному стані), що пов'язано із підвищеними втратами із сечею та трансплацентарним транспортом до плода, особливо у третьому триместрі вагітності [41].

Йодний дефіцит є проблемою для більшості континентальних країн світу, в раціоні населення яких переважають продукти рослинного та тваринного походження. До них належить й Україна. Нестачу йоду в харчуванні у різній мірі відчуває все населення країни. Тренд ЙД та частота йододефіцитних захворювань (ЙДЗ) зростають із сходу на захід України, сягаючи максимуму в гірській місцевості Карпат [2,3,41].

Наслідком недостатнього надходження йоду можуть бути зменшення інтратиреоїдних запасів даного мікроелемента, розвиток зоба та гіпотиреозу. Є докази наявності взаємозв'язку між ступенем виразності ЙД та частотою СГ та ізольованої гіпотироксинемії у популяції. Але вони не настільки надійні, як зв'язки цих

станів із продукцією антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну. Найбільш вивченим є вплив ЙД на плід. Запровадження йодної профілактики у бідь-якій формі знижує ризики переривання вагітності та покращує нервово-психічний розвиток народженої дитини, а також запобігає розвитку зоба та СГ у вагітної [9].

Збільшення надходження йоду із продуктами харчування під час вагітності є проблематичним, оскільки надійним природним джерелом йоду натепер вважаються тільки морепродукти, які нетипові для раціону українців. Крім того, як відомо, морська риба містить надмірну кількість сполук важких металів, тому вагітним не рекомендовано вживати їх частіше 3–4 разів на тиждень. Потенційно гарним джерелом йоду є також молочні продукти, однак вміст даного мікроелемента в них безпосередньо залежить від кормів, які використовуються в сільському господарстві. Оскільки в нашій країні обов'язкова фортифікація комбікормів не регламентована, молокопродукти різних виробників не можна вважати надійним джерелом йоду. Йодована сіль є фортифікованим продуктом, який використовують більшість країн світу для проведення масової профілактики ЙДЗ, однак рівні її йодування розраховуються на середню потребу населення в цілому і не покривають збільшені потреби вагітної. Рекомендувати більш активне вживання цього збагаченого продукту вагітним, звісно, неможна [41]. Тому в багатьох країнах світу жінкам ще на етапі прегравідарної підготовки та аж до закінчення лактації рекомендують постійну сапліментацию монопрепаратами або формулами, що містять 150–250 мкг йоду у вигляді калію йодиду. У країнах, де запроваджені успішні програми йодної профілактики, доза йоду для сапліментации може бути меншою, але все одно застосовується щонайменше 50 мкг на добу. Добова кількість йоду не може перевищувати 500 мкг, оскільки надмірна йодизация також призводить до розвитку тиреопатій, зокрема субклінічного та маніфестного гіпотиреозу [9,41].

Рекомендації ЄТА, 2014 (2):

1. Надходження йоду під час вагітності та лактації має бути щонайменше 250 мкг/добу, але не перевищувати 500 мкг/добу.

2. Достатнє надходження йоду вагітним та лактуючим еутиреоїдним жінкам зазвичай забезпечується сапліментацией формулами, що містять йоду щонайменше 150 мкг/добу, починаючи, в ідеалі, ще до зачаття.

3. Потрібно дослідити ефективність та побічні ефекти йодної профілактики та її поєднання із застосуванням левотироксину у вагітних жінок із СГ.

Вирішення питання щодо необхідності замісної терапії

Якщо негативний вплив маніфестного гіпотиреозу на перебіг вагітності та розвиток плода вже доведений, відомості щодо зазначених ефектів від СГ є суперечливими. Існують дослідження, які вказують на підвищений ризик ускладненого перебігу вагітності у жінок із СГ, та дані метааналізів, які доводять збільшення частоти гестаційного діабету, ризику народження дітей з екстремально низькою масою тіла [14,18,19,21,37]. Також існує декілька досліджень, які вказують на підвищений ризик гестаційної гіпертензії та прееклампсії, переривання вагітності у жінок із СГ [17,19].

Ризик передчасних пологів збільшується за одночасно підвищених рівнів АТПО та ТТГ [21]. В окремих дослідженнях продемонстровано підвищення ризику відшарування плаценти, перинатальної смертності, низької оцінки за шкалою Апгар та низької маси тіла при народженні, однак ці дані підтверджуються не всіма дослідниками [18].

Ізольована гіпотироксинемія також продемонструвала негативний вплив на перебіг вагітності, характер якого залежав від триместру, в якому ця гіпотироксинемія виникала. Якщо зниження рівнів Т4 спостерігалось у першому триместрі вагітності, вона була асоційована із передчасними пологами та макросомією. При розвитку гіпотироксинемії у другому триместрі зростав ризик гестаційного цукрового діабету. Також існують дані про асоціацію ізольованої гіпотироксинемії із дистресом плода, низькою масою тіла при народженні та аномаліями розвитку опорно-рухового апарату [11,37].

На відміну від досліджень негативних наслідків СГ на перебіг вагітності та пологів, вивчення впливу СГ у вагітних на розвиток та стан здоров'я народжених ними дітей дає неоднозначні результати. В окремих дослідженнях продемонстровано зниження IQ та потенційні порушення нервово-психічного розвитку дитини при зростанні ТТГ під час вагітності у матері [8,9]. Також існують дані про можливу асоціацію ізольованої гестаційної гіпотироксинемії із порушеннями нервово-психічного розвитку, розвитком синдрому дефіциту уваги, гіперактивності та аутизму. Однак такі тенденції підтверджуються не всіма дослідниками [30].

Враховуючи суперечливість даних досліджень щодо ефектів субклінічного гіпотиреозу, та відсутність вагомих доказів ефективності застосування левотироксину для терапії СГ, експерти ЄТА рекомендують завжди лікувати маніфестний гіпотиреоз та розглядати можливість призначення левотироксину у вагітних із мінімальною тиреоїдною дисфункцією на ранніх термінах вагітності [17].

Рекомендації АТА, 2014 (3):

1. Субклінічний гіпотиреоз, який розвивається до зачаття або під час вагітності, слід лікувати левотироксином.

2. Не існує досліджень, які б демонстрували переваги лікування ізольованої гіпотироксинемії у жінок щодо попередження ускладнень вагітності.

3. Терапія левотироксином може бути розглянута, якщо ізольована гіпотироксинемія виявлена в першому триместрі вагітності через її асоціацію з нейропсихологічними порушеннями у дітей.

4. Терапія левотироксином не рекомендується, якщо ізольована гіпотироксинемія виявлена у другому або третьому триместрі вагітності.

Спостереження жінок із субклінічними гіпотиреозом

Як уже зазначалося, під час вагітності зростають вимоги до йодного надходження та тиреоїдного гормоногенезу. Якщо жінка до настання вагітності вже мала гіпотиреоз та отримувала замісну терапію левотироксином, під час вагітності потреба в останньому зростає на 25–50%. Якщо гіпотиреоз був вперше діагностований вже під час вагітності, рекомендована початкова доза залежить від визначеного рівня ТТГ. При СГ із рівнем ТТГ < 4,2 мОд/л слід розпочинати із призначення левотироксину із розрахунку 1,2 мкг/кг на добу; при ТТГ у межах 4,2–10 мОд/л – початкова доза становить 1,42 мкг/кг; при маніфестному гіпотиреозі – 2,33 мкг/кг на добу. При цьому рівні ТТГ слід моніторувати кожні 4–6 тижнів під час першого триместру та хоча б раз у другому та третьому триместрах вагітності [5,17].

Єдиним рекомендованим всіма світовими стандартами препаратом для лікування гіпотиреозу під час вагітності залишається левотироксин. Застосування препаратів Т3 або екстрактів ЩЗ може призводити до поглиблення гіпотироксинемії, що є неприпустимим з огляду на ризики для плода [5,16,17,33].

Після пологів жінкам, які отримали діагноз СГ та розпочали лікування під час вагітності,

слід провести моніторинг функції ЩЗ та визначити необхідність проведення подальшої терапії. Вважається, що у більшості випадків гестаційний СГ є транзиторним явищем, яке не потребує довічної терапії [17].

Рекомендації ЄТА, 2014 (4):

1. Рекомендованим методом лікування материнського гіпотиреозу є застосування левотироксину перорально. Застосування комбінацій левотироксину з трийодтироніном або екстрактів ЩЗ не рекомендується.

2. Метою лікування левотироксином є нормалізація рівня ТТГ у сироватці крові матері в межах триместр-специфічного референсного інтервалу.

3. При вперше діагностованому під час вагітності СГ рекомендується стартова доза левотироксину із розрахунку 1,2 мкг/кг/добу.

4. Якщо жінка із уже встановленим СГ або маніфестним гіпотиреозом бажає завагітніти, вона має приймати дозу левотироксину, яка забезпечує рівень ТТГ < 2,5 мОд/л.

5. Доза левотироксину під час вагітності у жінок, які вже лікувалися левотироксином до зачаття, зростає на 25–50% залежно від етіології гіпотиреозу і рівня ТТГ під час вагітності.

6. Рівень ТТГ слід перевіряти кожні 4–6 тижнів протягом першого триместру, один раз протягом другого і третього триместрів. Доза левотироксину має бути скоригована до тієї, яка необхідна для зниження ТТГ до < 2,5 мОд/л, або в межах триместр-специфічного діапазону.

7. Після пологів дозу левотироксину необхідно зменшити до рівня до зачаття. Якщо СГ був діагностований під час вагітності при рівнях ТТГ менше 5 мОд/л та негативними АТПО, терапію левотироксином після пологів можна припинити і перевірити функцію ЩЗ через шість тижнів.

8. Жінкам, яким встановлено діагноз СГ під час вагітності, необхідно повторно оцінити функцію ЩЗ через пів року і рік після пологів для того, щоб визначити необхідність тривалої замісної терапії левотироксином.

Проведення скринінгу на гіпофункцію ЩЗ у вагітних жінок

Натепер більшість професійних асоціацій рекомендують таржетний підхід до діагностики гіпофункції ЩЗ у вагітних. Так, АТА рекомендує визначати ТТГ у сироватці крові вагітним, які мають симптоми гіпотиреозу, живуть в регіонах із виразим ЙД, з обтяженим власним та сімейним анамнезом щодо тиреоїдних захво-

рювань, із діабетом I типу, історією невиношування вагітності, передчасних пологів, опромінюванням голови та шиї, морбідним ожирінням ($IMT > 40 \text{ кг/м}^2$) [5]. Однак такий підхід пропускає значну частку СГ та автоімунних уражень ЩЗ [22,24]. Враховуючи зазначені ризики для перебігу вагітності та пологів і потенційний вплив на розвиток дитини, більшість експертів у галузі тиреології рекомендують усім вагітним жінкам проведення тиреоїдних тестів на етапі планування вагітності або у першому триместрі [10,20,31]. Однак запровадження будь-яких універсальних скринінгів передбачає докази користі такого підходу та обґрунтування економічної доцільності. Оскільки таких досліджень наразі бракує, автори міжнародних гайдлайнів не можуть рекомендувати скринінг на СГ як універсальний підхід, але вважають за доцільне висловити свою точку зору у примітках [17].

Рекомендації ЄТА, 2014 (5):

1. Незважаючи на позитивний вплив лікування левотироксином на перебіг вагітності та пологів, а також на той факт, що раніше рекомендований цільовий підхід до скринінгу пропускає великий відсоток тиреоїдної дисфункції у жінок, ЄТА не рекомендує універсальний скринінг на СГ через відсутність доказів рівня 1.

2. *Примітка:* хоча все ще немає добре контрольованих досліджень для обґрунтування універсального скринінгу, більшість авторів гайдлайнів рекомендують універсальний скринінг через сприятливий вплив лікування левотироксином на недиагностований раніше маніфестний гіпотиреоз, на перебіг вагітності та пологів, і той факт, що вибіркового підходу пропускає великий відсоток жінок із СГ, особливо в регіонах із легким ЙД.

Діагностика та лікування субклінічного гіпотиреозу у дітей

Експерти ЄТА визнають, що після пологів рівень ТТГ у дітей коливаються в широких межах, але вважають, що всі випадки підвищення ТТГ понад 5 мОд/л слід вважати патологією. Створення вікових референсних інтервалів більшою мірою рекомендоване для рівнів загального та вільного тироксину, оскільки вони у ранньому віці в нормі вищі, ніж у дорослих. Причини СГ, що загалом, як і у дорослих, визначається як підвищення рівня ТТГ понад 5 мОд/л при збереженні нормальних рівнів тиреоїдних гормонів, мають іншу структуру [10,17]. У ранньому віці СГ у дітей пов'язаний із ЙД, а в регіонах із адекватним йодним забезпеченням має ідіопатичний

характер і відображає несприятливий перебіг вагітності та пологів [20,31]. Автоімунні процеси набувають своєї актуальності у шкільному та підлітковому віці [28].

Для тактики ведення дітей із СГ критично значущими є наслідки цього стану для формування структур ЦНС у перші 2–3 роки життя, а також вплив на ріст та розвиток дитини.

Субклінічний гіпотиреоз у дітей, як і у дорослих, має виразну тенденцію до спонтанного зникнення, особливо при помірному підвищенні ТТГ (у межах $5,5\text{--}10,0 \text{ мОд/л}$). При $\text{TTH} > 10,0 \text{ мОд/л}$ шанси на самоліквідацію патологічного стану знижуються майже вдвічі. Прогресування спостерігається приблизно у 10% пацієнтів, частіше у дітей жіночої статі та за наявності антитіл.

Скринінг на вроджений гіпотиреоз дозволяє визначати і менш виразне підвищення рівнів ТТГ, яке частіше спостерігається у недоношених, дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку, після штучного запліднення та при трисомії 21 хромосоми [20,31]. Персистуюча гіпертиреотропіємія новонароджених може також спостерігатися при незначних дефектах структури ЩЗ або при генетичних дефектах тиреоїдного гормоногенезу. У більшості випадків ($>70\%$), як і у дорослих, субклінічні форми тиреоїдної дисфункції у дітей раннього віку мають тенденцію до нормалізації, однак в окремих випадках гіпертиреотропіємія стає предиктором формування зоба та автоімунного тиреоїдиту.

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) у дітей зустрічається не так часто, як у дорослих, та має легший перебіг. Часто він поєднується з іншими автоімунними процесами, такими як цукровий діабет 1 типу та целиакія, а також при таких хромосомних захворюваннях, як синдром Дауна. Субклінічний гіпотиреоз, який виникає у дітей на тлі автоімунного процесу, прогресує повільно, а іноді тиреоїдний статус навіть повертається до еутиреозу [12,17].

Радіаційні ураження, як внаслідок терапії онкологічних захворювань, так і опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС, найбільш небезпечними є для ЩЗ дітей у віці до 10 років. Субклінічний гіпотиреоз є найчастішим, але не найважчим, наслідком дії радіації на цей орган. Зростання частоти тиреоїдних раків — доведений наслідок Чорнобильської катастрофи. Отже діти, які зазнали впливу іонізуючої радіації, потребують тривалого моніторингу [27,28].

Незважаючи на відсутність клінічних проявів гіпотиреозу у дітей із СГ, традиційно вва-

жається, що адекватний тиреоїдний статус критично необхідний для нормального нервово-психічного розвитку дитини віком до трьох років. У дітей старшого віку та у підлітків тестування зазвичай не виявляє різниці в когнітивних функціях між дітьми із СГ та їхніми еутиреоїдними однолітками [13,40].

Дослідження здебільшого не демонструють суттєвого впливу СГ на зріст дитини, проте асоціюють його із зайвою вагою. Хоча розглядати підвищення ТТГ як причину ожиріння складно, оскільки нормалізація способу життя без призначення левотироксину призводила до нормалізації рівнів тиреотропіну [40]. Крім того, існують публікації про підвищення ризику артеріальної гіпертензії у дітей та порушень ліпідного обміну [15,29].

Різні за дизайном дослідження суттєво відрізняються за результатами визначення ефектів замісної терапії левотироксином на зріст, вагу дитини та інші параметри, потенційно пов'язані із СГ. Водночас корекція йодного забезпечення в умовах ЙД продемонструвала покращення низки метаболічних параметрів [42].

Рекомендації ЄТА, 2014 (6):

1. У дітей віком від одного місяця, у яких не нормалізувалася концентрація ТТГ у сироватці, рекомендується проводити терапію левотироксином до 3-х років, доки розвиток головного мозку більше не залежить від тиреоїдних гормонів. У цьому віці може бути проведена пробна відміна терапії, щоб визначити, чи був гіпотиреоз тимчасовим або постійним.

2. Якщо зберігається підвищений рівень ТТГ, рекомендується проведення УЗД ЩЗ для виявлення структурних аномалій, а отже для прогнозу, чи може СГ бути постійним. Може бути проведена подальша оцінка для виявлення генетичних аномалій гормоногенезу ЩЗ, але вона необов'язкова.

3. У дітей із СГ у віці старше трьох років, у яких автоантитіла до структур ЩЗ є негативними, показаний регулярний контроль концентрації ТТГ та АТПО у сироватці крові. Через низький ризик прогресування, моніторинг можна проводити через рік і рідше після цього,

якщо не спостерігається погіршення. Рекомендується регулярний моніторинг функції ЩЗ у пацієнтів з трисомією 21.

4. Ризик прогресування СГ до маніфестного гіпотиреозу збільшується у дітей за наявності АПТ. Тому пропонується у пацієнтів із підвищеною концентрацією АТПО та/або АТГ контролювати рівень ТТГ (\pm АТПО) кожні 6–12 місяців. Більш частого моніторингу потребують пацієнти, у яких концентрація ТТГ від початку була >10 мОд/л та яким не призначалася замісна терапія.

5. Рішення про те, лікувати чи ні, приймається після обговорення з батьками потенційних ризиків та переваг терапії. Наразі недостатньо доказів, щоб рекомендувати лікування більшості дітей із СГ, у яких концентрація ТТГ у сироватці становить $<10,0$ мОд/л і у яких концентрація загального Т4 та вільного Т4 є нормальною.

6. Незважаючи на відсутність високоякісних досліджень щодо причинно-наслідкового зв'язку СГ після опромінення ЩЗ із тиреоїдним раком, є підстави лікувати пацієнтів даної групи.

Висновки

Субклінічний гіпотиреоз є біохімічною знахідкою та «червоним прапорцем» тиреоїдної гіпофункції. У більшості дорослих пацієнтів він перебігає безсимптомно та нормалізується у значній кількості випадків без лікування. Тому гайдлайни найбільш авторитетних ендокринних товариств рекомендують тактику спостереження та вибіркового лікування пацієнтів із додатковими факторами ризику. Але для вагітної будь-яка, навіть мінімальна, тиреоїдна дисфункція створює ризики несприятливого перебігу вагітності та пологів, а для дитини — затримки нервово-психічного розвитку. ЄТА в окремих рекомендаціях, створених саме для цієї категорії пацієнтів, рекомендує більш жорсткі референсні інтервали для ТТГ й активне лікування СГ під час вагітності та до трьох років життя, а в першому триместрі вагітності — навіть ізольованої гіпотироксинемії.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. МОЗ України. (2006). Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. Київ: 88.
2. Паныків І. (2013). Синдром гіпотиреозу. *Международный неврологический журнал*. 5(59).
3. Тронько МД. (2016). Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2015 рік. *Ендокринологія*. 21, 1: 40.
4. Aguayo A, Grau G, Vela A, Aniel-Quiroga A, Espada M, Martul P, Castano L, Rica J. (2013). Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain. *Trace Elem Med Biol*. 27: 302–306.
5. Alexander Pearce et al. (2017 March). Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 27(3): 315–389. doi 10.1089/thy.2016.0457.
6. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. (2007). Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation WHO Secretariat. *Public Health Nutr*. 10: 1606–1611.
7. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. (2012). Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr*. 142: 744–750.
8. Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Y, Behrooz EG, Tehrandost M, Azizi F. (2011). Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring. *Thyroid*. 21: 1143–1147.
9. Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, Palazon I, Franco A, Graells M, Gonzalez-Torga A, de Escobar GM. (2009). Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid*. 19: 511–519.
10. Chaler EA, Fiorenzano R, Chillelli C, Llinares V, Areny G, Herzovich V, Maceiras M, Lazzati JM, Mendioroz M, Rivarola MA, Belgorosky A. (2012). Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. *Clin Chem Lab Med*. 50: 885–890.
11. Craig WY, Allan WC, Kloza EM, Pulkkinen AJ, Waisbren S, Spratt DI, Palomaki GE, Neveux LM, Haddow JE. (2012). Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab*. 97: E22–E28.
12. Denzer C, Karges B, Nake A, Rosenbauer J, Schober E, Schwab KO, Holl RW. (2013). DPV Initiative and the BMBF-Competence Network Diabetes Mellitus Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 168: 601–608.
13. Ergur AT, Taner Y, Ata E, Melek E, Bakar EE, Sancak T. (2012). Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 4: 21–24.
14. Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Henrichs J, Jaddoe WW, Visser TJ, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hooijkaas H, Steegers EA, Hofman A, Verhulst FC, van der Ende J, de Rijke YB, Tiemeier H. (2011). Maternal thyroid function during pregnancy and behavioral problems in the offspring: the generation R study. *Pediatr Res*. 69: 454–459.
15. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Volzke H. (2012). Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 97: 828–834.
16. Jeffrey R. Garber, Rhoda H. Cobin, Hossein Gharib, James V. Hennessey, Irwin Klein, Jeffrey I. Mechanick, Rachel Pessah-Pollack, Peter A. Singer, Kenneth A. Woerber. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. <https://www.aace.com/files/final-file-hypo-guidelines.pdf>
17. John Lazarus, Rosalind S. Brown, Chantal Daumerie, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Roberto Negro, Bijay Vaidya (2014). 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J*. 3: 76–94. doi 10.1159/000362597.
18. Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Forns J, Garcia-Esteban R, Lertxundi N, Espada M, Tardon A, Riano Galan I, Sunyer J. (2013). Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology*. 24: 150–157.
19. Karakosta P, Aleggakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, Boumpas D, Castanas E, Kogevinas M, Chatzi L. (2012). Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 97: 4464–4472.
20. King K, O’Gorman C, Gallagher S. (2014). Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci*. 107: 118–119.
21. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Edward Visser W, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Ross AH, Hooijkaas H, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe WW, Visser TJ, Steegers EA, Medici M, Peeters RP. (2013). Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the Generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 98: 4382–4390.
22. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall’Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. (2012). Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 366: 493–501.
23. Lazarus JH. (2011). Thyroid function in pregnancy *Br Med Bull*. 97: 137–148.
24. Lepoutre T, Debieve F, Gruson D, Daumerie C. (2012). Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases. *Gynecol Obstet Invest*. 74: 265–273.
25. Moleti M, Di Bella B, Giorgianni G, Mancuso A, De Vivo A, Alibrandi A, Trimarchi F, Vermiglio F. (2011). Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 74: 762–768.
26. Moreno-Reyes R, Glinoe D, Van Oyen H, Vandevijvere S. (2013). High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 98: 3694–3701.
27. Ostroumova E, Brenner A, Oliynyk V, McConnell R, Robbins J, Terekhova G, Zablotska L, Likhtarev I, Bouville A, Shpak V, Markov V, Masnyk I, Ron E, Tronko M, Hatch M. (2009). Subclinical hypothyroidism after radioiodine exposure: Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident (1998–2000). *Environ Health Perspect*. 117: 745–750.
28. Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, Salerno M, Cappa M, Baiocchi M, Gastaldi R, Minerba L, Loche S. (2012). The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto’s thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 76: 394–398.
29. Reinehr T. (2011). Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr*. 23: 415–420.
30. Roman GC, Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe WW, Hofman A, de Rijke YB, Verhulst FC, Tiemeier H. (2013). Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. *Ann Neurol*. 74: 733–742.

31. Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, Chrousos GP, Kanakantzenbein C. (2009). Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 94: 1338–1341.
32. Sang Z, Wei W, Zhao N, Zhang G, Chen W, Liu H, Shen J, Liu J, Yan Y, Zhang W. (2012). Thyroid dysfunction during late gestation is associated with excessive iodine intake in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 97: E1363–E1369.
33. Simon HS Pearce, Georg Brabant, Leonidas H. Duntas, Fabio Monzani, Robin P. Peeters, Salman Razvi, Jean-Louis Wemeau (2013, Dec). 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2(4): 215–228. Published online 2013 Nov 27. doi 10.1159/000356507.
34. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB. (2011). Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 96: 3234–3241.
35. Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. (2013). Therapy of endocrine disease: impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 170: R1–R15.
36. Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S. (2013). Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: a review. *J Trace Elements Med Biol.* 27: 174–183.
37. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. (2011). Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 17: 605–619.
38. Van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM, van den Heuvel-Eibrink MM. (2012). Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum Reprod Update.* 18: 12–28.
39. Velasco I, Martin J, Gallego M, Gutierrez-Repiso C, Santiago P, Lopez-Siguero JP, Mesa EG, Peral JH, Perez V, Garcia-Fuentes E, Soriguer F. (2013). Maternal-fetal thyroid function at the time of birth and its relation with iodine intake. *Thyroid.* 23: 1619–1626.
40. Wasniewska M, Corrias A, Aversa T, Valenzise M, Mussa A, De Martino L, Lombardo F, De Luca F, Salerno M. (2012). Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 77: 376–381.
41. WHO, Unicef, ICCIDD: Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A Guide for Programme Managers (2007). ed 3. Geneva: WHO.
42. Wolters B, Lass N, Reinehr T. (2013). TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. *Eur J Endocrinol.* 168: 323–329.
43. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. (2006). Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr.* 6: 1–6.

Сведения об авторах:

Маменко Марина Евгеньевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии № 2 НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044)-412-16-70.
Статья поступила в редакцию 11.01.2019 г.; принята в печать 05.04.2019 г.

ВНИМАНИЕ!

Подписку журнала (с курьерской доставкой) можно оформить на сайте подписного агентства «АС-Медиа» **web: www.smartpress.com.ua** / или по тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — отдел продаж.
Подписной индекс журнала «СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ» — **09850**