

Заболевания щитовидной железы и беременность

(клиническая лекция)

Ю.В. Давыдова, Г.А. Петрова

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

На сегодняшний день в связи с постоянным усовершенствованием методик фармакотерапии и хирургических методов лечения у многих женщин с патологией щитовидной железы (ЩЖ) появился шанс на вынашивание беременности и рождение здорового ребенка. Ведение беременности при заболеваниях ЩЖ представляет собой уникальные шансы для командного подхода, интеграции знаний в рекомендации.

Заболевания ЩЖ сопровождаются как снижением, так и повышением ее функции, поэтому могут влиять на характер течения и исход беременности, а также на состояние новорожденного (табл. 1). Однако при своевременном выявлении и коррекции практически любая патология ЩЖ не является противопоказанием к планированию и пролонгированию беременности. Беременность редко развивается на фоне выраженной эндокринной патологии, поскольку она зачастую приводит к нарушению репродуктивной функции и бесплодию.

Во время беременности происходит изменение функционального состояния ЩЖ, что необходимо учитывать при оценке ее состояния.

Факторы, стимулирующие ЩЖ при беременности

- Повышение концентрации тироксинсвязывающего глобулина (вторичный эффект воздействия эстрогенов на ткани печени).
- Повышение концентрации хорионического гонадотропина на тиреотропный гормон (ТТГ) рецепторы.
- Обеспечение плода йодом, находящимся в ЩЖ матери.
- Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) вследствие структурной близости (одинаковые α -субъединицы, различные β -субъединицы) действует подобно ТТГ и непосредственно стимулирует ЩЖ беременной.

В связи с этим для правильной интерпретации лабораторных показателей, отражающих функцию ЩЖ, важно принимать во внимание следующее:

- необходимо сочетанное определение уровня ТТГ и свободного Т4 (свТ4); определение общего Т4 и Т3 не-

информативно, так как во время беременности их уровни всегда повышены в 1,5 раза;

- количество ТТГ в первой половине беременности в норме снижено у 20–30% женщин при одноплодной и у 100% – при многоплодной беременности;
- уровень свТ4 в I триместре несколько повышен примерно у 2% беременных и у 10% женщин с подавленным ТТГ;
- уровень свТ4, определяемый на поздних сроках беременности, бывает погранично снижен при нормальном количестве ТТГ;
- для контроля за эффективностью лечения патологии ЩЖ используют сочетанное определение уровня **свТ4 и ТТГ, а в случае лечения у беременной тиреотоксикоза – одного только уровня свТ4.**

Нормальная функция ЩЖ обеспечивает увеличение тиронинов при беременности и поддержку их уровня в течение всей гестации. Активный синтез тиронинов ЩЖ плода происходит к 18-й неделе беременности, поглощение йода фолликулами ЩЖ – с 10-й по 14-ю неделю. Активный трансфер материнского тироксина к плоду происходит с ранних сроков беременности: рецепторы к тироксину в головном мозге плода определяются уже в 8 нед, поэтому **даже умеренный дефицит материнских тиронинов в I триместре беременности может привести к поражению ЦНС у детей, проявляющемуся в отдаленный период снижением когнитивных функций и задержкой психоневрологического развития.**

Основные особенности обмена тиронинов, имеющие значение в лечении патологии ЩЖ:

- суточный ритм секреции у тиреоидных гормонов практически отсутствует (вариация ото дня ко дню менее 15%), в связи с чем ежедневный прием L-T4 в одной и той же дозе легко моделирует их эндогенную продукцию;
- стабильность потребности организма в тиреоидных гормонах (ситуациями, в которых требуется изменение подобранной дозы L-T4, являются выраженная динамика массы тела, беременность и параллельное назначение некоторых лекарственных препаратов) высокая биодоступность препаратов L-T4 при пероральном приеме;
- длительный период полужизни L-T4 в плазме (около 7 сут);
- наличие точного критерия (уровень ТТГ), который в полной мере отражает качество компенсации гипотиреоза в течение длительного срока (около 2–3 мес);
- относительно низкая стоимость препаратов L-T4; качество жизни пациентов с гипотиреозом, постоянно получающих заместительную терапию L-T4, незначительно отличается от такового у лиц без гипотиреоза.

Основные биомаркеры оценки функции ЩЖ и предикторы возможных осложнений при патологии ЩЖ у матери:

- **ТТГ – тест первого уровня.**
- Определение уровня антител к тиреопероксидазе (АТТПО).

Таблица 1

Функция системы мать–плацента плод при заболеваниях щитовидной железы

Гормон матери или лекарственный препарат, который она получает	Проникновение в плаценту
ТРГ	Проникает
ТТГ	Не проникает
T4	Проникает, особенно важно в I триместре
Метимизол	Проникает
Пропилтиоурацил	Проникает
Карбамазол	Проникает

Гестационный гипертиреоз. Дифференциальный диагноз болезни Грейвса и гестационного тиреотоксикоза

Симптомы	Болезнь Грейвса	Гестационный гипертиреоз
Симптомы до беременности	+	-
Симптомы во время беременности	++	-/+
Тошнота, рвота	-/+	+++
Зоб, офтальмопатия	+	-
АнтиТПО/TRAb	+	-
Данные УЗИ	Повышенная васкуляризация	Норма

- Определение медианы йодурии (в регионах, признанных йододефицитными).
- Определение уровня антител к рецептору тканей ЩЖ (TRAb).

Прекоцепционное консультирование

Основные проблемы, связанные с патологией ЩЖ, требующие консультирования до беременности:

- Предсуществующий гипертиреоз: основная задача – добиться эутиреоидного состояния на момент наступления беременности.

- Длительное применение тиреостатиков.
- Радиойодаблация.
- Предельно тотальная тиреоидэктомия.

- Получение комбинированной терапии при карциноме ЩЖ.

- Контрацепция в течение 6–12 мес после получения лечебной дозы радиоiodа.
- Адаптация дозы экзогенного левотироксина в зависимости от лабораторных показателей, удерживать уровень ТТГ необходимо на низко-нормальном уровне, но нужно избегать клинического гипертиреоза.
- Предсуществующий гипотиреоз
- Необходимо рекомендовать повышение дозы экзогенного левотироксина вскоре после зачатия, адаптировать дозы левотироксина в соответствии с увеличением срока беременности.
- У женщин, получавших заместительную терапию левотироксином, с уровнем ТТГ перед зачатием более 1,3 мЕд/л в 58% возникает необходимость повышения дозы левотироксина в I триместре беременности, а у женщин с уровнем ТТГ менее 1,3 мЕд/л подобная ситуация возникла в 17%.
- Женщинам, получающим заместительную гормональную терапию левотироксином, необходимо рекомендовать прием ионных препаратов железа и препаратов кальция через 2 ч после приема левотироксина.

Гипертиреоз

Синдром тиреотоксикоза является собирательным понятием, которое включает состояния, протекающие с клинической картиной, обусловленной избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови.

Практически все случаи гипертиреоза у беременных связаны с диффузным токсическим зобом (болезнью Грейвса). Длительно существующий тиреотоксикоз опасен развитием невынашивания беременности, врожденных уродств у ребенка. При правильном и своевременном лечении тиреостатическими препаратами риск приведенных осложнений не выше, чем у здоровых женщин. **При впервые выявленной во время беременности болезни Грейвса всем пациенткам показано проведение консервативного лечения.**

Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) – это системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ. При болезни Грейвса ЩЖ является мишенью (одной из мишеней) для антител, которые вырабатываются иммунной системой.

Ни оперативное лечение, ни терапия радиоактивным йодом не являются этиотропными, т. е. направленными на первопричину заболевания, а подразумевают лишь удаление из организма гиперфункционирующей ЩЖ, которое практически не оказывает влияния на течение аутоиммунного процесса.

По данным литературы последних лет, в большинстве зарубежных клиник операцией выбора («золотым стандартом») при болезни Грейвса стала тиреоидэктомия или предельно субтотальная резекция ЩЖ.

Сразу же после операции беременным назначают левотироксин в дозе 2,3 мкг на 1 кг массы тела.

Иногда для обозначения этого состояния используют термин «гипертиреоз». Известные в настоящее время заболевания, сопровождающиеся клинической картиной тиреотоксикоза, подразделяют на две группы.

1-я группа – тиреотоксикоз, сочетающийся с гипертиреозом: тироксическая аденома; многоузловой токсический зоб; тиротропинома; рак ЩЖ; диффузный токсический зоб.

Таблица 3

Потенциальные материнские и перинатальные осложнения при болезни Грейвса

Материнские	Перинатальные
Невынашивание Гипертензивные осложнения при беременности Преждевременные роды Сердечная недостаточность Тиреоидный шторм Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты Инфицирование	Низкая масса тела при рождении <ul style="list-style-type: none"> • Недоношенность • Малая масса тела для гестационного возраста • Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) Мертворождение Тиреоидная дисфункция <ul style="list-style-type: none"> • Фетальный гипертиреоз • Фетальный гипотиреоз • Неонатальный гипертиреоз • Неонатальный зоб • Неонатальный центральный гипотиреоз

Побочные эффекты метимазола и пропилтиоурацила

Материнские	Перинатальные
Кожный зуд Прурит Мигрирующий полиартрит Псевдволчаночный синдром Холестатическая желтуха Агранулоцитоз Метимизоловая эмбриопатия: <ul style="list-style-type: none"> ● атрезия хоан, атрезия пищевода ● нарушения слуха ● дисморфизм лица ● задержка развития 	Кожный зуд Прурит Мигрирующий полиартрит Псевдволчаночный синдром Пропилтиоурациловая гепатотоксичность

2-я группа – тиреотоксикоз, протекающий без гипертиреозидизма: подострый тиреоидит; послеродовой и безболезненный тиреоидит; радиационный тиреоидит; тиреоидит, вызванный приемом амиодарона или α -интерферона.

Патологический тиреотоксикоз во время беременности развивается в 1–2 случаях на 1000 беременностей. В ряде случаев имеет место гестационный гипертиреоз (табл. 2).

При болезни Грейвса могут возникать как материнские, так и перинатальные осложнения (табл. 3).

При лечении дозу препарата подбирают индивидуально. **Основной целью тиреостатической терапии во время беременности является поддержание уровня свТ4 на верхней границе нормы (21 пмоль/л).** Американская Тиреоидная Ассоциация рекомендует прием в среднем 20 мг/сут метимазола или 100–150 мг пропилтиоурацила 3 раза в день, что дает терапевтический эффект у большинства женщин. При этом лабораторным ориентиром служит уровень свободного тироксина на верхней границе нормы. От начала терапии клинический эффект возникает через 2–6 нед, изменения лабораторных тестов происходят через 2 нед, достижение эутиреоза на фоне приема медикаментов происходит через 5–7 нед. При минимальных симптомах гипертиреоза терапию можно начинать с 10 мг в сутки метимазола и 50 мг 2–3 раза в день пропилтиоурацила. При достижении клинического улучшения состояния (увеличение массы тела и исчезновение тахикардии) дозу лекарственных препаратов следует снизить вдвое. Необходимо принимать во внимание побочные эффекты тиреостатической терапии (табл. 4).

Американская Тиреоидная Ассоциация и FDA рекомендуют прием пропилтиоурацила в I триместре беременности и метимазол – во II триместре.

Грудное вскармливание разрешено, если дневная доза пропилтиоурацила и метимазола меньше 300 мг/сут и 20 мг/сут соответственно.

Показания к оперативному вмешательству на ЩЖ во время беременности:

- морфологически подтвержденные случаи рака ЩЖ;
- узловой и многоузловой зоб больших размеров (более 3–4 см или IV–V степени по отечественной классификации) с симптомами компрессии;
- токсический узловой и многоузловой зоб с тиреотоксикозом средней или тяжелой степени, торпидный к консервативному лечению;
- непереносимость тиреостатиков;
- редкие случаи фиброзно-инвазивного тиреоидита Риделя или острого гнойного тиреоидита с формированием абсцесса ЩЖ.

Nota bene! Оперативное лечение выполняют преимущественно во II триместре беременности. После тиреоидэктомии пациентке сразу назначают заместительную терапию левотироксином в дозе 2,3 мкг на 1 кг массы тела.

Гипотиреоз

Гипотиреоз является одним из самых частых заболеваний эндокринной системы. По данным некоторых эпидемиологических исследований, в отдельных группах населения распространенность субклинического гипотиреоза достигает 10–12%. Диагностика гипотиреоза, т. е. доказательство факта снижения функции ЩЖ, проста, весьма конкретна и доступна.

Факторы риска развития гипотиреоза:

- наличие антитиреоидных антител;
- эндокринные и неэндокринные аутоиммунные заболевания;
- облучение в анамнезе;
- любые заболевания ЩЖ и их лечение в анамнезе;
- сахарный диабет;
- гиперхолестеринемия и гиперлипидемия;
- гиперпролактинемия;
- бесплодие;
- нарушения менструального цикла.

Необходимо определение уровня ТТГ и свТ4

1. Обнаружение изолированного повышения содержания ТТГ свидетельствует о субклиническом гипотиреозе.

2. Одновременное повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4 – о явном или манифестном гипотиреозе.

Двумя наиболее частыми причинами предшествующего гипотиреоза являются аутоиммунный тиреоидит (зоб Хашимото) и гипотиреоз, связанный с радиоiodабляцией ЩЖ или ее хирургическим удалением.

Рекомендованные нормальные уровни ТТГ при беременности – 2,5 мЕ/л в I триместре и 3,0 мЕ/л во II и III триместрах.

Клинический гипотиреоз – повышенный уровень ТТГ и сниженный уровень свТ4.

Nota bene! Потребность в L-T4 увеличивается во время беременности:

- Оценка функции ЩЖ у беременных, подразумевающая исследование уровня ТТГ и свТ4, целесообразна в каждом триместре беременности.
- Доза L-T4 должна обеспечивать поддержание нормального уровня ТТГ и св Т4.

Показания к тестированию функции ЩЖ при беременности

- Заболевания ЩЖ в анамнезе или оперативное вмешательство на ЩЖ.
- Симптомы дисфункции ЩЖ или наличие зоба.
- Наличие АТТПО.
- Сахарный диабет I типа или другие аутоиммунные заболевания.
- Семейный анамнез патологии ЩЖ.
- Ожирение.
- Прием амиодарона и препаратов лития, недавнее введение йодсодержащего радиококонтраста.

- Вспомогательные репродуктивные технологии, использованные перед данной беременностью.
- Проживание в йоддефицитных регионах.

Рекомендации по лечению:

- Начало терапии сразу после установления диагноза гипотиреоза.
- Если диагноз впервые установлен во время беременности, начальная доза левотироксина должна составить 100 мкг/сут с последующим лабораторным тестированием.
- Доза может быть рассчитана от массы тела пациентки (2,0–2,4 мкг на 1 кг массы тела) при беременности. До беременности дозу левотироксина рассчитывают как 1,7–2,0 мкг на 1 кг массы тела.
- Лабораторные тесты – нормализация через 2 нед.
- Тестирование ТТГ следует проводить каждые 2–6 нед.

Рак ЩЖ после проведенной комбинированной терапии до беременности

Частота рака ЩЖ (РЩЖ) составляет 36 на 1 млн населения в год и в 2 раза чаще выявляется у женщин. В настоящее время общепризнанным является следующий протокол лечения РЩЖ (**комбинированное лечение**):

- экстирпация ЩЖ или различные варианты расширенной тиреоидэктомии;
- лучевое лечение (радиойодтерапия);
- гормональное воздействие (в послеоперационный период применяют супрессивные дозы экзогенного тироксина).

Применение подобной терапии позволило добиться высоких показателей выживаемости, снижения риска развития рецидивов заболевания, улучшить качество жизни таким женщинам.

Если женщине проведено комбинированное лечение (РЩЖ), включающее тотальную тиреоидэктомию, радиойодсканирование (радиойодтерапию), супрессивную терапию левотироксином, то при папиллярной или фолликулярной морфологии опухоли на сегодня нет оснований рассматривать беременность, как фактор риска рецидива заболевания.

Женщинам получившим радиойодтерапию, необходимо воздерживаться от планирования беременности в течение 6–12 мес после последней процедуры, при этом необходимо помнить, что у таких женщин может развиваться нарушение цикла, проблемы фертильности, повышенный риск невынашивания беременности и врожденной патологии, если данный срок не будет соблюден. Женщины, получивших высокие дозы радиойодаблации необходимо информировать о том, что для них существует высокий риск преждевременного истощения функции яичников, более ранней менопаузы.

При наступлении беременности ориентир для проведения терапии левотироксином составляет 0,1–0,5 мЕд/л. В последние 20 лет в 2,4 раза выросло число небольших папил-

лярных карцином, определяемых при беременности (3,6 на 100 000 в 1975 г. и 8,7 на 100 000 в 2002 г.) В частности, это объясняется рутинным проведением ультразвукового исследования ЩЖ при беременности. В 75–80% случаев определяются папиллярные карциномы, в 15–20% – фолликулярные, редко в возрасте до 50 лет встречаются медулярные и низкодифференцированные опухоли.

Узловой зоб при беременности

Клинически определяемый узловой зоб при беременности определяется у 10% женщин. Риск того, что узел в ЩЖ будет злокачественным составляет 5–10% в зависимости от наличия факторов риска. Алгоритм обследования включает:

- пальпацию образования;
- УЗИ ЩЖ;
- тонкоигольную аспирационную биопсию узла (ТАБ);
- верификацию характера опухоли.

Американская Тиреоидная Ассоциация рекомендует следующий комплекс мероприятий:

1. Если размеры солидного узла меньше 1–1,5 см, показано углубленное обследование в послеродовой период.
2. Узлы, размерами больше 1–1,5 см, должны быть обязательно пунктированы (ТАБ).
3. Немедленное хирургическое вмешательство показано при обструкции трахеи.
4. Если диагностирован злокачественный или подозрительный на злокачественный узел, отложить хирургическое вмешательство можно, только если нет метастазов в лимфоузлы или повреждений больших размеров, а также, если лимфоузлы не вовлечены в медулярный рак.
5. Если диагностируется злокачественный процесс или быстро растущий узел, оперативное вмешательство должно быть проведено во II триместре беременности.
6. Если карцинома фолликулярная или папиллярная, то можно рассматривать вопрос о перенесении оперативного вмешательства на послеродовой период, так как при этой патологии не отмечается быстрого прогресса опухолевого процесса.

Послеродовой тиреоидит

Послеродовой тиреоидит (ПРТ) – транзиторное нарушение функции ЩЖ в течение первого года после родов у женщин, у которых до беременности установлено эутиреоидное состояние. У 27% женщин с ПРТ в начале беременности диагностировали повышенный уровень анти тиреоидных антител. У 2–21% женщин с ПРТ через 12 мес диагностируется гипотиреоз. В данной группе женщин рекомендуют прием селена, так в группе женщин, получавших 2 мкг/сут селена во время беременности ПРТ развивался в 28,6% случаев, а в плацебо-группе – в 48,6%.

Сведения об авторах

Давыдова Юлия Владимировна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-16-70

Петрова Галина Андреевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

<p>1. Abbassi-Ghanavati M. et al. Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. <i>Obstet Gynecol</i> 116:381, 2010.</p>	<p>2. American Thyroid Association. Statement on early maternal thyroid recognition ? clinical management and research direction. <i>Thyroid</i> 15:77, 2005.</p>	<p>3. Krassas E.G., Poppe K., Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. <i>Endocr Rev</i> 20:762, 2010.</p> <p>4. Vannucchi D., Perino M., Rossi S. et</p>	<p>al. clinical and molecular features of thyroid cancer diagnosed during pregnancy. <i>Euro J Endocrinol</i> 162:145, 2010.</p>
--	---	--	--

Статья поступила в редакцию 15.04.2013

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. Утверждение, что с увеличением срока беременности снижается потребность в тиреостатиках:

- правильное
- неправильное.

2. Какова клиническая характеристика РЩЖ?

- Быстро растущий болезненный узел
- Семейный анамнез РЩЖ
- Облучение области шеи в детском возрасте
- Охриплость голоса
- Шейная лимфаденопатия
- Все перечисленное.

3. Что является подтверждением эффективности заместительной терапии левотироксином во время беременности?

- ТТГ менее 2 мЕд/л, нормальный уровень свТ4
- ТТГ более 6 мЕд/л
- ТТГ менее 0,01 мЕд/л.

4. При гипотиреозе, впервые выявленном во время беременности, назначают дозу левотироксина:

- 50 мкг
- 150 мкг
- 2,3 мкг на 1 кг массы тела
- Постепенное повышение дозы.

5. Что является оптимальным вариантом лечения РЩЖ вне беременности?

- Субтотальная резекция ЩЖ, дистанционное облучение
- Субтотальная резекция ЩЖ, супрессивная терапия
- Тиреоидэктомия, РИТ, супрессивная терапия.

6. Что является неверным для лечения болезни Грейвса во время беременности:

- назначение тиреостатиков
- уровень св Т4 удерживается 21 пмоль/л
- назначение левотироксина
- необходимо ежемесячное определение свТ4.

7. Тактика при обнаружении узла в ЩЖ 1–1,5 см в диаметре:

- тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ)
- наблюдение за ростом узла
- субтотальная резекция ЩЖ.

8. Если женщина до беременности получает заместительную гормонотерапию левотироксином без указания на злокачественный характер заболевания, как изменяется доза левотироксина при беременности:

- не изменяется
- повышается
- снижается.

9. Что НЕ является показанием к проведению тиреоидэктомии во время беременности:

- верифицированный РЩЖ
- узел ЩЖ диаметров 0,8 см без быстрого роста
- аутоиммунный тиреоидит
- непереносимость тиреостатиков.

10. Если женщина принимает препарат левотироксина, ионный препарат железа она принимает:

- одновременно
- через 2 ч
- не принимает.

11. Если в сроке беременности 18 нед у пациентки впервые выявлен ТТГ 8,6 мЕд/л:

- назначают препарат левотироксина 2,3 мкг на 1 кг массы тела
- назначают повторный тест ТТГ
- назначают препарат левотироксина 50 мкг.

12. Оптимальный срок для проведения тиреоидэктомии при беременности в связи с РЩЖ:

- сразу после выявления
- II триместр беременности.

13. Проведение теста ТТГ НЕ показано беременной с:

- сахарным диабетом I типа
- бесплодием в анамнезе
- индуцированной беременностью
- гиперпролактинемией в анамнезе
- анемией неясного генеза
- пиелонефритом.

14. Основной целью прекоцепционной профилактики при патологии ЩЖ является:

- достижение эутиреоидного состояния
- проведение УЗИ ЩЖ, контроль состояния узлов ЩЖ
- снижение дозы левотироксина при проведении заместительной терапии.

Для получения сертификата отправьте ксерокопию страниц с ответами

вместе с контактной информацией по адресу редакции: 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6.

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Должность _____

Почтовый адрес: индекс _____ Область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____ квартира _____

Телефон _____ e-mail _____