

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2021.— № 1.— С. 40—51.

Керівні настанови Європейської тиреоїдної асоціації щодо субклінічного гіпотиреозу у вагітних та дітей, 2014

Частина 1

<http://www.karger.com/Article/FullText/362597>

Lazarus J.^a · Brown R. S.^c · Daumerie C.^d · Hubalewska-Dydejczyk A.^e · Negro R.^f · Vaidya B.^b

^aThyroid Research Group, Institute of Molecular Medicine, Cardiff University, University Hospital of Wales, Cardiff, UK

^bDepartment of Endocrinology, Royal Devon and Exeter Hospital and University of Exeter Medical School, Exeter, UK

^cClinical Trials Research Division of Endocrinology, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, Mass., USA

^dEndocrinologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

^eDepartment of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

^fDivision of Endocrinology, V. Fazzi Hospital, Lecce, Italy

Eur Thyroid J 2014;3:76-94 (DOI: 10.1159/000362597)

Анотація

Настанови розроблено як офіційну заяву керівного комітету Європейської тиреоїдної асоціації. Субклінічний гіпотиреоз (СГ) вагітних визначають, якщо рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові перевищує референтні значення для вагітних за нормальної концентрації тироксину в сироватці крові. Під час вагітності також можлива ізольована гіпотироксинемія (рівень тироксину < 2,5-го перцентиля референтних значень для вагітних при нормальному рівні ТТГ). У більшості випадків причиною СГ є автоімунний тиреоїдит, також його може спричинити дефіцит йоду. Причина ізольованої гіпотироксинемії зазвичай неочевидна, але дефіцит йоду може бути етіологічним чинником. Ізольована гіпотироксинемія та СГ асоціюються з несприятливими результатами пологів. Терапія левотироксином може полегшити деякі з них при СГ, але не при ізольованій гіпотироксинемії. Ізольована гіпотироксинемія та СГ пов'язані з нервово-інтелектуальними порушеннями у дитини, але немає доказів того, що терапія матері левотироксином поліпшує ці порушення. Прицільний антенатальний скринінг функції щитоподібної залози не виявить значної частки жінок з дисфункцією щитоподібної залози. У дітей із СГ (концентрація ТТГ у сироватці крові > 5,5–10,0 мОД/л) в 70% стан нормалізується і зберігається у більшості з решти пацієнтів протягом наступних 5 років, але погіршується рідко. Недостатньо проведено досліджень впливу СГ на нейропсихологічний розвиток дітей віком до 3 років. У дітей старшого віку дані щодо зв'язку між СГ та порушеннями нейропсихологічного розвитку суперечливі. Не вистачає якісних досліджень ефекту від лікування дітей із СГ.

Ключові слова: вагітність, субклінічний гіпотиреоз, діти, скринінг, моніторинг

Стаття надійшла до редакції 10 березня 2021 р.

Переклад — Кавецька Юлія Сергіївна, дитячий ендокринолог,
консультативно-діагностична поліклініка НДСА ОХМАТДИТ МОЗ України
E-mail: kavetska.md@gmail.com

Вступ

Субклінічний гіпотиреоз (СГ) під час вагітності визначають, якщо концентрація тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові перевищує верхню межу референсного діапазону для вагітних з нормальним рівнем у сироватці крові тироксину (T_4 або загального (ТТ₄), або вільного (FT₄)). Рівень у сироватці крові трийодтироніну (T_3) — нормальний. Субклінічний гіпотиреоз трапляється у близько 2,0–2,5 % вагітних [1]. У Китаї захворюваність становить 4,0 % [2], у Бельгії — 6,8 % [3], у Північній Іспанії — 13,7 % [4]. Явний гіпотиреоз (рівень FT₄ нижче за норму у поєднанні з підвищеним рівнем ТТГ або ТТГ > 10 мОД/л незалежно від рівня FT₄), поширення якого у вагітних становить близько 0,2–0,5 %, не розглядається в цій настанові. У дітей поширеність СГ становить < 2,0 % [5]. Розглядаючи питання СГ, погоджено, що так звана ізольована гіпотироксинемія (ІГ) як окрема форма має бути залучена в обговорення. Зазвичай її визначають як концентрацію T_4 (ТТ₄ або FT₄) у сироватці крові < 2,5 % від референтного діапазону [6]. Це визначення передбачає, що гіпотироксинемія пов'язана з нормальною концентрацією ТТГ.

Протягом останніх двох десятиліть прогрес у розумінні фізіології щитоподібної залози під час вагітності зумовив усвідомлення несприятливого впливу СГ як на матір, так і на дитину. Крім того, в нещодавньому дослідженні Європейської тиреоїдної асоціації виявлено значні розбіжності в лікуванні СГ під час вагітності [7]. У зв'язку з цим Європейська тиреоїдна асоціація доручила робочій групі підготувати керівні настанови. Немає опублікованих настанов щодо СГ у дітей. Дійсна керівна настанова може бути корисною для читання разом з керівними настановами щодо ведення СГ у невагітних осіб, опублікованими S. Pearce та співавт. [8], на додаток до опублікованих керівних настанов Американської тиреоїдної асоціації [6] і Американського ендокринного товариства [9], в яких розглядаються питання, пов'язані з щитоподібною залозою та вагітністю.

Методи

Виконавчий комітет Європейської тиреоїдної асоціації та керівний комітет призначили експертну групу з розробки керівних настанов щодо ведення СГ у вагітних та дітей. Робоча група не мала комерційної підтримки, її члени заявили про відсутність конфлікту інтересів. Було створено перелік усіх актуальних тем, пов'язаних із СГ під час вагітності та у дітей, після чого члени групи провели огляд літератури, зокрема систематичний пошук оригінальних та оглядових статей, опублікованих у період з 1970 до грудня 2013 р. у журналах Pubmed та Medline. Як пошукові терміни використовували: ТТГ, левотироксин, вагітність, СГ, несприятливі ефекти, аборти, викидень, йод,

тиреоїдні антитіла, діти і хвороба Хашимото. Керівні настанови ґрунтуються на найкращих наукових доказах та досвіді робочої групи. Там, де було можливо, дані отримано з рандомізованих клінічних досліджень (РКД), а не з обсерваційних досліджень, відібраних для рекомендацій. Застосовано систему GRADE, яку використовували в інших керівних настановах. Якість літератури щодо кожного аспекту дослідження оцінювали як високу (доказовість РКД — рівень 1), помірну (втручання, не пов'язане з РКД або масштабними спостережними дослідженнями, — рівень 2) або низьку (серія випадків, звіти про випадки, експертний висновок — рівень 3) з використанням модифікованих критеріїв GRADE [10, 11]. Силу твердження класифікували як сильну (S, рекомендація) або слабку (W, пропозиція; див. Рекомендації нижче) залежно від клінічної значущості та вагомості думок на користь твердження. Сильні рекомендації є найкращою клінічно важливою практикою і мають бути застосовані у більшості пацієнтів у більшості випадків, тоді як слабкі твердження мають бути розглянуті лікарем-клініцистом і використані на практиці лише для певних пацієнтів або за певних обставин.

ДІАГНОСТИКА СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Субклінічний гіпотиреоз можна діагностувати лише за результатами лабораторних тестів, оскільки симптоми як СГ, так і гіпотиреозу, є неспецифічними та імітуючими симптомами, які можуть бути пов'язані зі змінами способу життя або з багатьма іншими станами, зокрема вагітністю [12].

Діагноз первинного гіпотиреозу під час вагітності ґрунтується на виявленні підвищеної концентрації ТТГ у сироватці крові з визначенням триместр-специфічних референтних значень ТТГ для вагітних. Референтний інтервал показників для визначення функції щитоподібної залози у вагітних відрізняється від такого в загальній популяції та в різні триместри у тієї самої пацієнтки. Оскільки середній рівень ТТГ нижчий у першому триместрі вагітності порівняно з референтними значеннями для невагітних, рекомендується застосовувати референтні значення, специфічні для кожного триместру, щоб уникнути неправильної класифікації дисфункції щитоподібної залози під час вагітності [13].

У районах з достатнім щоденним споживанням йоду щитоподібна залоза матері в першому триместрі вагітності стимулюється хоріонічним гонадотропіном людини. Обернено пропорційний зв'язок між рівнями хоріонічного гонадотропіну людини і ТТГ на ранніх термінах вагітності задокументовано. Він особливо помітний у підгрупі жінок зі значеннями ТТГ на нижчих центилях [14].

З урахуванням даних опублікованих досліджень, здебільшого із західних країн, або керівних

настанов, спонсорованих Американською тиреоїдною асоціацією, або Американським ендокринним товариством, запропоновано такі референтні значення: перший триместр — 0,1–2,5 мОД/л, другий триместр — 0,2–3,0 мОД/л, третій триместр — 0,3–3,0–3,5 мОД/л [6, 9, 15–17].

Питання в тому, чи слід використовувати ці референтні значення в усьому світі. Наприклад, два дослідження з Китаю [18, 19] та одне дослідження з Індії [20] продемонстрували значно більші референтні значення ТТГ для кожного триместру. Зокрема дослідження С. Лі та співавт. [19] показало, що у вагітних у Китаї референтні значення вмісту ТТГ у першому триместрі становили 0,12–5,08 мОД/л, тому, використовуючи запропонований діапазон 0,1–2,5 мОД/л як базові значення, у близько 28 % вагітних у Китаї було б діагностовано гіпотиреоз, на відміну від 4 % за умови використання етнічно специфічних референтних значень [6, 21–23]. Дані, отримані у 3944 жінок, які взяли участь у дослідженні Generation R, показали, що порівняння поширеності захворювання між популяційно та етнічно специфічними референтними значеннями змінило діагноз у 18 % жінок, яких спочатку було визначено як таких, які мають аномальні показники функції щитоподібної залози [24].

Крім збільшення вмісту хоріонічного гонадотропіну і зниження рівня ТТГ, вагітність характеризується підвищеним нирковим кліренсом йоду, збільшенням концентрації сироваткового T_4 -зв'язувального глобуліну і внутрішнім дейодуванням T_3 і T_4 плацентою. Ці метаболічні зміни можуть також впливати на концентрацію T_4 , яка, імовірно, збільшується протягом першого триместру та відносно знижується протягом другого і третього триместру. Незважаючи на збільшення рівня T_4 -зв'язувального глобуліну і зменшення концентрації альбуміну, деякі автори стверджують, що надійність стандартного імуноаналізу для FT_4 є задовільною [25], тоді як інші — про його ненадійність і наголошують на вимірюванні вмісту FT_4 у діалізаті або ультрафільтраті з використанням онлайн-твердофазної екстракційної рідинної хроматографії мас-спектрометрії як золотого стандарту [26]. Метод ідеально підходить для отримання надійних, відтворюваних для триместру референтних значень для FT_4 , але, на жаль, ця технологія аналізу є трудомісткою, технічно складною, витратною за часом, дорогою, і недоступною у більшості клінічних лабораторій.

Оскільки визначення СГ ґрунтується на підвищеному вмісті ТТГ у поєднанні з нормальними значеннями FT_4 , вкрай важливо встановити загальновизнаний триместр-специфічний референтний діапазон для FT_4 . Доступні дані, отримані з літератури, вказують на те, що в першому триместрі нижня межа FT_4 (2,5-й перцентиль) референтних значень, виявлена за допомогою імуноферментного аналізу, становить близько 0,80 нг/дл

(10,30 пмоль/л) [16, 17, 27, 28]. З огляду на невідомість у вимірюванні FT_4 під час вагітності запропоновано також альтернативні стратегії. Перша полягає в тому, що референтні значення TT_4 для невагітних (5–12 мкг/дл або 50–150 нмоль/л) можуть бути адаптовані шляхом множення цього діапазону в 1,5 разу [16]. Однак у багатьох лабораторіях від вимірювання TT_4 тривалий час відмовлялися. Не вистачає специфічних для кожного триместру референтних значень TT_4 . Друга стратегія — так званий індекс FT_4 , визначений як достовірний аналіз під час вагітності [16]. Слід пам'ятати, що цей індекс є розрахунковим та ґрунтується на двох оцінках (поглинання смоли T_3 та імуноферментного аналізу TT_4), які є неточними. Для індексу FT_4 не існує триместр-специфічних референтних значень і він рідко є доступним [24].

У країнах, які розвиваються, найчастішою причиною гіпотиреозу є виражений дефіцит йоду, тоді як у розвинених країнах — хронічний автоімунний тиреоїдит. Авто-антитіла щитоподібної залози виявляють у близько 50 % вагітних із СГ та у понад 80 % із явним гіпотиреозом [29]. Отже, пацієнткам із СГ рекомендують вимірювати титр антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО) для визначення наявності автоімунного захворювання щитоподібної залози [30]. Хоча в загальній популяції доведено, що з гіпотиреозом статистично значущо пов'язані лише позитивні результати визначення АТПО, вимірюванням антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) не слід нехтувати. У дослідженні, в якому взяли участь 992 жінки, яких не було спеціально відібрано та які звернулися до високоспеціалізованого центру репродуктивної медицини, поширеність автоімунних захворювань щитоподібної залози становила 16 %, у 8 % жінок виявлено обидва типи антитіл, у 5 % — лише АТТГ, у 4 % — лише АТПО. Жінки лише з АТТГ мали значно вищий рівень ТТГ у сироватці крові порівняно з жінками без автоімунних захворювань щитоподібної залози [31]. Після першого триместру вагітності результат тесту на визначення антитіл до щитоподібної залози може бути негативним через пригнічення імунітету, яке виникає під час вагітності. За наявності підвищених значень ТТГ і відсутності антитіл до щитоподібної залози ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози може бути корисним для виявлення її аномальної структури та подальшої діагностики [32].

Рекомендації

1. Для кожного допологового стаціонару слід установити референтні значення ТТГ і T_4 (загального або вільного), характерні для кожного триместру вагітності. Можуть мати місце локальні варіації. (2S).

2. Якщо в лабораторії недоступні триместр-специфічні референтні значення для ТТГ, то рекомендовано використовувати такі верхні межі референтних значень: перший триместр — 2,5 мОД/л,

другий триместр – 3,0 мОД/л, третій триместр – 3,5 мОД/л. (2W).

3. Аналізи ТТГ₄ і FT₄ придатні для визначення функції щитоподібної залози під час вагітності. (2S).

4. Якщо проводять скринінг, то ТТГ слід вимірювати на початку вагітності. Якщо рівень ТТГ підвищений, то слід визначити FT₄ і АТПО. Це дасть змогу діагностувати СГ або явний гіпотиреоз, крім виявлення пацієнтів з ІГ та центральним гіпотиреозом. (1S).

5. У разі підвищеного вмісту ТТГ і негативних результатів тесту з визначення АТПО слід вимірювати АТТГ. УЗД щитоподібної залози може бути проведено для оцінки гіпоехогенності або неоднорідної ехо-структури. (2S).

Роль йоду при субклінічному гіпотиреозі

Під час вагітності потреба в йоді збільшується приблизно на 50 % для досягнення споживання з їжею до 250 мкг/добу. Це збільшення пояснюється посиленою клубочковою фільтрацією, нирковим кліренсом йоду, трансплацентарним переносом йоду до плоду, особливо на пізніх термінах гестації [33]. У вагітних з хронічним дефіцитом йоду виснажені запаси йоду в щитоподібній залозі не здатні компенсувати підвищені потреби. Якщо дефіцит не буде усунуто, то це може призвести до утворення зобу та гіпотиреозу матері [34].

У 2011 р. 393 млн європейців (44,2 %), зокрема вагітні та жінки репродуктивного віку, страждали від дефіциту йоду [35]. Хоча ситуація повільно поліпшується [36], неадекватне споживання йоду, особливо у групі ризику, може спостерігатися навіть у країнах з високим рівнем доходу, які традиційно вважаються достатньо забезпеченими йодом [35–39]. Наприклад, оцінка стану щитоподібної залози у вагітних, які проживають на півночі Іспанії, виявила, що лише 14,4 % жінок у першому триместрі та 26,8 % – у другому мали оптимальне насичення йодом (йодурія – 150–249 мкг/л) [4].

Внесок дефіциту йоду в захворюваність на СГ та ІГ варіює залежно від ступеня йододефіциту та наявності тиреоїдних антитіл. Останні пов'язані з СГ незалежно від дефіциту йоду. Іспанське дослідження показало, що СГ трапляється в йододефіцитній зоні [4]. Підвищений індекс маси тіла (ІМТ) збільшує ризик виникнення ІГ у йододефіцитних жінок на першому триместрі вагітності [40]. Відзначено високу поширеність порушень функції щитоподібної залози, зокрема СГ, під час вагітності в Бельгії [3].

Добре вивчено шкідливі наслідки тяжкого дефіциту йоду для розвитку плода. Застосування будь-якої форми йодної профілактики в таких випадках знижує дитячу смертність та поліпшує психоневрологічний розвиток. Менш ефективно оцінено фактичні несприятливі наслідки легкого та помірного дефіциту йоду і переваги внаслідок його

корекції. Є дані, які свідчать про поліпшення рухової та когнітивної функції у дітей, народжених матерями з достатнім споживанням йоду, особливо, якщо такий статус досягається в період до настання вагітності або на ранніх термінах вагітності [41, 42]. Застосування добавок йоду під час вагітності (йодована сіль та йодні добавки) може не впливати на постнатальний розвиток дитини [43], хоча використання добавок у районах з помірним дефіцитом йоду може бути корисним [44].

Йодну профілактику у вагітних жінок із СГ не вивчали. Декілька спостережних досліджень у районах з достатнім або високим споживанням йоду свідчать про збільшення захворюваності на аутоімунні захворювання щитоподібної залози. В інтервенційних дослідженнях показано, що збільшення споживання йоду може також підвищити аутоімунні реакції щитоподібної залози [45]. Однак не в усіх дослідженнях отримано однакові результати, ймовірно, через генетичні, расові та екологічні відмінності. Ймовірно, що аутоімунна агресія є тимчасовим явищем [46]. Для профілактики ендемічного зоба (і, можливо, деяких випадків СГ) слід проводити йодну саплементацію під час вагітності [47].

За даними ВООЗ, вагітним та жінкам у період лактації слід забезпечити 250 мкг йоду щодня [48]. Цього можна досягти, застосовуючи добавки йоду, які містять 150–250 мкг йоду у вигляді йодиду калію, як вітамінну добавку перед вагітністю та під час вагітності. Бажано досягти адекватного споживання йоду (250 мкг йоду щодня) до зачаття. У країнах з успішними програмами йодування солі, жінкам, які планують вагітність, слід додатково отримувати 50 мкг йоду [49]. Добова доза йоду не має перевищувати 500 мкг.

Не зрозуміло, чи запобігатиме розвитку СГ прийом йоду жінками із дефіцитом йоду. Дані про рівень ТТГ та споживання йоду під час вагітності – суперечливі. У деяких дослідженнях не вдалося встановити значущого зв'язку між вмістом ТТГ і йодним статусом, який найчастіше оцінювали за допомогою йодурії [50, 51]. Повідомлялося також про прямо пропорційний зв'язок між рівнем ТТГ та йодурією [52]. Надмірне споживання йоду навіть вважають чинником ризику розвитку СГ (відношення шансів (ВШ) – 6,2 для СГ у китайських вагітних з йодурією > 250 мкг/л) [53]. Вищий рівень ТТГ у жінок, котрі отримують йодну профілактику, пояснюють приголомшливим ефектом раптового збільшення споживання мікронутрієнтів населенням, яке мешкає в регіонах з легким та помірним дефіцитом йоду.

З огляду на зміну статусу споживання йоду населенням Європи, міжнародну програму моніторингу слід проводити регулярно.

Рекомендації

6. Добове споживання йоду під час вагітності та лактації має бути не менше ніж 250 мкг і не перевищувати 500 мкг. (1S).

7. Достатнє споживання йоду зазвичай забезпечується саплементацією еутиреодних вагітних та матерів-годувальниць формулами, які містять 150 мкг йоду на добу, в ідеалі — до зачаття. (1S).

8. Слід оцінити ефективність та побічні ефекти йодної профілактики разом із терапією левотироксином або без неї у жінок із СГ. (3S).

Побічні ефекти субклінічного гіпотиреозу на матір і дитину

Ефекти для матері

Маніфестний гіпотиреоз під час вагітності чітко пов'язаний з несприятливими подіями (прееклампсія, гестаційна гіпертензія, кретинізм, смерть плода та мимовільний аборт) [54]. Менш очевидним є зв'язок між акушерськими ускладненнями та СГ. Дослідження з цієї проблеми показали суперечливі результати. Оцінка впливу СГ на результат вагітності нині утруднена у зв'язку із недостатньою кількістю даних РКД. Показано, що СГ прямо чи опосередковано призводить до підвищення частоти виникнення певного ускладнення, і що лікування левотироксином може знизити частоту таких ускладнень. Більшість досліджень — це дослідження асоціації та метааналізи, результати яких завжди слід розглядати з обережністю.

Останні звіти свідчать про підвищений ризик гестаційного діабету при СГ. Ретроспективне дослідження, проведене в США, за результатами аналізу медичної документації (за міжнародним класифікатором хвороб 9 перегляду) 223 512 одноплідних вагітностей виявило підвищений ризик гестаційного діабету (ВШ — 1,57, 99 % довірчий інтервал (ДІ) — 1,33–1,86) у пацієток з первинним гіпотиреозом [55], хоча не встановлено різниці за захворюваністю на гестаційний цукровий діабет між жінками із СГ та явним гіпотиреозом. Інше дослідження, в якому взяли участь 1170 жінок, показало, що високий рівень ТТГ і автоімунні захворювання щитоподібної залози на ранніх термінах вагітності асоціюються з 4-разовим збільшенням ризику гестаційного діабету та втричі підвищеним ризиком народження дітей з низькою масою тіла [56]. С. М. Tudela та співавт. [57] показали, що чим вище ТТГ, тим вищий ризик розвитку гестаційного діабету (прогнозована частота гестаційного діабету збільшилася з 1,9 до 4,9 % при зростанні вмісту тиреотропіну з 0,001 до 10,0 мОД/л ($p = 0,001$). Нещодавно проведений метааналіз також підтвердив наявність зв'язку між СГ та гестаційним цукровим діабетом [58].

Кілька досліджень підтвердили зв'язок СГ із втратою вагітності. W. C. Allan та співавт. [29] показали, що загибель плода виникає значно частіше, якщо ТТГ > 6,0 мОД/л (у 3,8 і 0,9 %). N. Venhadі та співавт. [59] повідомили про значно вищі показники ТТГ у жінок, які втратили дитину, порівняно з успішною вагітністю (1,48 та

1,11 мОД/л). Частота втрати дитини зростала на 60 % при кожному подвоєнні концентрації ТТГ. Порівняння ТТГ на 11–13-му тижні у жінок, які перенесли загибель плода, і жінок з успішною вагітністю показало збільшення ТТГ, кратне медіани (multiple of the median, МоМ; 1,133 проти 1,007 МоМ), та зниження FT₄ МоМ (0,958 проти 0,992 МоМ) [60]. R. Negro та співавт. [61] спостерігали значне збільшення частоти викиднів у жінок з АТПО з рівнем ТТГ 2,5–5,0 мОД/л порівняно з вмістом ТТГ < 2,5 мОД/л (6,1 і 3,6 %) на першому триместрі вагітності. Автоімунні захворювання щитоподібної залози та СГ були незалежно пов'язані з дуже ранньою втратою ембріонів у 216 жінок [62]. Підвищений ризик викиднів у жінок з нелікованим гіпотиреозом порівняно з еутиреодними контрольними групами (ВШ — 5,78; 95 % ДІ — 2,4–14,0) підтверджено в проспективному дослідженні [60], але не в ретроспективному дослідженні, в якому у 240 пацієток із СГ не виявили різниці за частотою викиднів порівняно з 10 518 особами контрольної групи (ВШ — 0,69; 95 % ДІ — 0,1–5,0) [63].

Субклінічний гіпотиреоз також пов'язаний з гестаційною гіпертензією та прееклампсією. Дослідження, проведене у 68 жінок із гіпотиреозом виявило, що гестаційна гіпертензія значно частіше трапляється як при маніфестному гіпотиреозі, так і при СГ, порівняно із загальною популяцією (22, 15 та 7,6 % відповідно) [64]. Ретроспективне дослідження результатів вагітності у 24 873 жінок виявило гіпертензію під час вагітності у 10,9 % хворих на СГ та 8,5 % пацієток з еутиреозом, із суттєвим зв'язком між СГ і тяжкою прееклампсією між СГ та тяжкою формою прееклампсії [65]. Метааналіз [66] показав значно підвищений ризик виникнення прееклампсії у пацієток із СГ (ВШ — 1,7; 95 % ДІ — 1,1–2,6), але відсутність зв'язку між СГ та спричиненою вагітністю гіпертензією (ВШ — 1,00; 95 % ДІ — 0,79–1,29). Нещодавно отримано підтвердження підвищеного ризику прееклампсії, прееклампсії, що нашарувалася, та передчасних пологів при первинному гіпотиреозі [55].

Хоча наявність тиреоїдних антитіл, ймовірно, пов'язана з ризиком передчасних пологів (ВШ — 1,9; 95 % ДІ — 1,1–3,5), у випадку СГ це не так (ВШ — 1,0; 95 % ДІ — 0,59–1,80) [67]. Дослідження 404 жінок із СГ показало вдвічі більшу частоту передчасних пологів порівняно з контрольною групою [67]. У китайському дослідженні за участю 1000 жінок із СГ встановлено збільшення частоти передчасних пологів втричі [2]. Дослідження за участю 5971 вагітної показало, що у жінок із ТТГ > 97,5-ї перцентилі підвищений ризик передчасних і дуже передчасних пологів. Однак ТТГ > 97,5-ї перцентилі не був пов'язаний з передчасними пологами або дуже передчасними пологами після вилучення жінок з АТПО або супутніми захворюваннями [68].

Іншими можливими ускладненнями, які деякі автори підтверджують, а інші — заперечують, є відшарування плаценти, перинатальна смертність, надходження до відділення інтенсивної терапії та реанімації новонароджених, низький бал за шкалою Апгар та низька маса тіла при народженні [29, 56, 63, 67, 69]. Підвищеного ризику щодо великої маси тіла при народженні, вроджених вад розвитку та респіраторного дистрес-синдрому не виявлено [29, 63, 67, 69].

Ізольовану гіпотироксинемію (нормальні значення ТТГ і $FT_4 < 5$ -ї перцентилі) досліджено у зв'язку з несприятливими акушерськими наслідками. В. М. Casey та співавт. [70] діагностували у першому триместрі ІГ ($FT_4 < 0,86$ нг/дл) у 233 жінок із 17 298 (1,3 %) без надмірних несприятливих наслідків вагітності. У 10 990 пацієнток гіпотироксинемія у перший триместр була пов'язана з передчасними пологамі (скориговане ВШ — 1,62, 95 % ДІ — 1,00–2,62) та макросомією (скориговане ВШ — 1,97, 95 % ДІ — 1,37–2,83), тоді як у другому триместрі вона була пов'язана з гестаційним діабетом (скориговане ВШ — 1,7, 95 % ДІ — 1,02–2,84) [64]. Середній рівень МоМ FT_4 знижувався у жінок із передчасними пологамі порівняно з контрольною групою (0,94 та 0,99, $p < 0,001$) [60]. В іншому дослідженні ІГ була пов'язана з дистресом плода, народженням дітей, малих для гестаційного віку (SGA), та вадами розвитку опорно-рухового апарату [2]. Т. І. Когевааг та співавт. [68] виявили, що 1,4 % вагітних жінок мали гіпотироксинемію ($FT_4 < 2,5$ -ї перцентилі), в 2,5 рази вищий ризик передчасних пологів та в 3,6 рази — дуже передчасних пологів. Аналогічні результати отримано, коли аналізували всіх жінок з низьким рівнем FT_4 незалежно від вмісту ТТГ, а також після заперечення наявності у жінок АТПО або супутніх захворювань.

Наслідки у дітей

У декількох дослідженнях оцінено зв'язок між СГ у матері під час вагітності та нейропсихологічним розвитком нащадків. J. E. Haddow та співавт. [71] проаналізували вміст ТТГ у збережених сироватках у понад 25 тис. жінок на другому триместрі. Шістдесят дві жінки мали підвищений рівень ТТГ, з них 48 не приймали T_4 під час вагітності. Середній показник IQ (коефіцієнт інтелекту) дітей, народжених у 48 жінок із високим рівнем ТТГ, а не на T_4 , був на 7 балів нижчим, ніж у 124 контрольних дітей, народжених у жінок, які мали нормальний рівень ТТГ під час вагітності ($p = 0,005$). У дослідженні не класифікували явний гіпотиреоз та СГ, і деякі жінки з високим ТТГ мали явний гіпотиреоз. У перспективному когортному дослідженні 1017 вагітних з Китаю P.Y. Su та співавт. [2] виявили зв'язок між СГ на ранніх термінах вагітності (до 20 тиж вагітності) та порушенням зорового розвитку (ВШ — 12,14; 95 % ДІ — 1,22–120,70), затримкою нервового

розвитку (ВШ — 10,49; 95 % ДІ — 1,01–119,19). Ретроспективне китайське дослідження також установило зв'язок між СГ у матері під час вагітності та порушенням нейропсихологічного розвитку, хоча в нього було залучено лише 18 жінок із СГ [72].

Нещодавнє когортне дослідження, проведене у Нідерландах, яке охопило 3 659 дітей та їх матерів, не виявило зв'язку між рівнем ТТГ на ранніх термінах вагітності та когнітивним розвитком дитини у 18 та 30 міс [28]. В окремому дослідженні одна і та сама група виявила зв'язку між підвищенням рівня ТТГ на ранніх термінах вагітності та проблемами поведінки у дітей [73]. У популяційному когортному дослідженні 1761 дитини та їх матерів, проведеному в Іспанії, не виявлено зв'язку між вмістом ТТГ у матері під час вагітності та нейропсихологічним розвитком дітей [74]. В іншому невеликому дослідженні встановлено однаковий середній показник IQ у 19 дітей, народжених жінками із СГ під час вагітності через недостатню замісну дозу левотироксином, та у 19 контрольних дітей, матері яких мали еутиреоз [75].

Декілька досліджень, але не всі, також показали зв'язок між гіпотироксинемією матері та порушенням нейропсихологічного розвитку у дітей. V. J. Pop та співавт. [76, 77] установили, що діти, народжені жінками з $FT_4 < 10$ -ї перцентилі на ранніх термінах вагітності, мали порушення психомоторного розвитку. Зв'язок між гіпотироксинемією матері та порушенням нейропсихологічного розвитку потомства підтверджено контрольованими когортними і популяційними дослідженнями з урахуванням конкретних випадків [28, 74, 78–80]. Крім того, показано, що гіпотироксинемія у матері пов'язана з порушенням уваги/гіперактивністю [81] та аутизмом у дітей [82]. В інших дослідженнях не вдалося підтвердити зв'язку між гіпотироксинемією у матері та нейропсихологічним розвитком потомства [83–85].

Висновки

- Наявні дані свідчать про збільшення частоти випадків втрати вагітності, гестаційного діабету, гестаційної гіпертензії, прееклампсії та передчасних пологів у жінок, які страждають на СГ під час вагітності.
- Дані щодо зв'язку між СГ під час вагітності та порушенням нейропсихологічного розвитку потомства є суперечливими.
- Гіпотироксинемія у матері пов'язана з порушенням нейропсихологічного розвитку потомства.

Рекомендація

9. Необхідно провести додаткові дослідження, щоб визначити точний вплив СГ на акушерський результат, а також на нервово-інтелектуальний розвиток дитини. (2S)

Ефекти лікування субклінічного гіпотиреозу та ізольованої гіпотироксинемії левотироксином

Триває дискусія з приводу замісної терапії при СГ як для невагітних, так і для вагітних. Це зумовлено дослідженнями, які показали негативний вплив СГ на перебіг вагітності та IQ дітей, народжених від матерів з гіпотиреозом. Оскільки результати когнітивного тестування дітей віком до 3 років не прогнозують майбутнього розвитку, потрібні довгострокові дані.

Проспективне рандомізоване дослідження 984 жінок, яких не було спеціально відібрано, з рівнем ТТГ у першому триместрі 0,3–4,2 мОД/л, без наявності СГ, показало, що у пацієток з наявністю АТПО, які отримували левотироксин, частота викиднів була нижчою, ніж у нелікованих (3,5 та 13,8 %), і порівнянню з такою у жінок без АТПО (2,4 %) [86]. Значний приріст кількості передчасних пологів у жінок з АТПО зменшився у пацієток, які отримували лікування левотироксином [86]. Оскільки у пацієток із тиреоїдними антитілами більша ймовірність розвитку СГ під час гестації, це дослідження має значення для можливої терапії СГ. Рандомізоване контрольне дослідження показало, що лікування левотироксином зменшило виникнення побічних явищ у матері та плоду у жінок з АТПО та базальним рівнем циркулюючого ТТГ > 2,5 мОД/л протягом першого триместру вагітності [69]. Нещодавнє проспективне дослідження, проведене у Бельгії, виявило таке саме зменшення частоти викиднів при лікуванні жінок з АТПО і рівнем ТТГ > 1 мОД/л 50 мкг левотироксину [87].

Лише в одному проспективному РКД оцінили вплив терапії левотироксином з приводу легкої недостатності щитоподібної залози у матері протягом вагітності на рівень IQ у потомства. J. N. Lazarus та співавт. [88] рандомізували вагітних з легким гіпотиреозом на тих, хто отримував лікування левотироксином, і без лікування. У віці 3 років діти жінок, які отримували терапію левотироксином (розпочату в середньому на 13-му тижні гестації), пройшли тести на IQ. Не виявлено різниці з дітьми нелікованих жінок.

Можливо, лікування левотироксином при СГ має потенційні переваги, котрі перевищують потенційні ризики. Питання, чи показана терапія левотироксином жінкам у стані еутиреозу з антитілами до щитоподібної залози, виходить за межі цієї настанови.

Деякі досліджень, які тривають, дають змогу встановити, чи є пропозиція щодо лікування СГ остаточною. Масштабне проспективне рандомізоване контрольоване дослідження, організоване Національним інститутом здоров'я дитини та розвитку людини (США), проводить скринінг вагітних, термін гестації у яких < 20 тиж, на наявність у них СГ або гіпотироксинемії, та рандомізує на

лікування левотироксином або плацебо до пологів. Новонародженим проводять щорічне тестування їх розвитку до досягнення 5 років, щоб визначити, чи ефективна терапія щодо поліпшення IQ в 5-річному віці. Дослідження TABLET (Thyroid Antibodies and Levothyroxine) (Велика Британія) та дослідження T4 Life (Нідерланди) — це два багатоцентрові плацебо-контрольовані подвійні сліпі дослідження, розроблені для оцінки впливу лікування левотироксином (розпочато ще до зачаття) на частоту викиднів та передчасних пологів у жінок з еутиреозом і тиреоїдними антитілами та для дослідження численних імунологічних маркерів.

Обґрунтовано доцільність утримання значень ТТГ < 2,5 мОД/л у жінок, які планують вагітність, особливо з наявністю АТПО. Вперше виявлених пацієнтів слід лікувати для нормалізації рівня ТТГ у сироватці крові матері до триместр-специфічних референтних значень [89].

Незважаючи на ключову роль Т4 у неврологічному розвитку плода, явного ефекту від лікування левотироксином матері з приводу СГ або гіпотироксинемії на неврологічний розвиток дитини не спостерігали.

Рекомендації

10. Субклінічний гіпотиреоз, який виник до зачаття або впродовж вагітності, слід лікувати левотироксином. (2S).

11. Не існує жодного дослідження втручання, яке б демонструвало користь від лікування жінок з гіпотироксинемією щодо зменшення частоти акушерських ускладнень. (1S).

12. Терапію левотироксином можна розглядати при ІГ, виявленій у першому триместрі вагітності, через її зв'язок із нейропсихологічними порушеннями у дітей. (3W).

13. Не рекомендується терапія левотироксином при ІГ, виявленій у другому-третьому триместрі вагітності. (3S).

Практичне ведення субклінічного гіпотиреозу під час вагітності

У пацієток з гіпотиреозом, які отримують замісну терапію до зачаття, слід збільшити дозу левотироксину на 25–50 %. Ступінь збільшення дози левотироксину залежить від етіології гіпотиреозу, він більше у пацієтів із гіпотиреозом, спричиненим радіоїодом або хірургічним втручанням [90, 91]. При вперше виявленому гіпотиреозі під час вагітності дослідження пропонують розпочинати лікування такими дозами левотироксину: 1,20 мкг/кг маси тіла на добу для СГ з ТТГ ≤ 4,2 мОД/л, 1,42 мкг/кг маси тіла на добу — при ТТГ 4,2–10,0 мОД/л, 2,33 мкг/кг маси тіла на добу — при явному гіпотиреозі [92]. Рівень ТТГ слід перевіряти кожні 4–6 тиж принаймні протягом першого триместру та один раз — у другому і третьому три-

местрах [93]. Рекомендовано лікування гіпотиреозу у матері із застосуванням перорального левотироксину. Не рекомендовано використовувати інші препарати щитоподібної залози, такі як T_3 або висушена щитоподібна залоза, які спричиняють зниження рівня T_4 у сироватці крові. У пацієток з ранковою нудотою прийом левотироксину пізно вночі може бути прийнятним варіантом.

Яку пораду щодо терапії левотироксином можна дати жінці, яка отримувала лікування під час вагітності з приводу СГ? Доцільно продовжити терапію левотироксином, але відкоригувати дозу, оскільки вона, ймовірно, зменшиться після пологів. Однак нещодавнє дослідження [94] за участю 523 жінок, яким не було відомо про наявність чи відсутність у них захворювань щитоподібної залози, виявило у 65 (12,4 %) з них СГ (рівень ТТГ > 3 мОД/л) під час вагітності. Через 5 років після пологів 75,4 % з цих жінок мали нормальну функцію щитоподібної залози при дослідженні, лише у 16 (24,6 %) відзначено стійкий високий ТТГ ($> 4,5$ мОД/л після вагітності), що дає підставу припустити, що більшість випадків СГ під час вагітності — транзиторні та зникають після вагітності. У жінок з АТПО і ТТГ > 5 мОД/л під час вагітності частіше спостерігається стійке підвищення рівня ТТГ.

Рекомендації

14. Рекомендований метод лікування гіпотиреозу у матері — прийом перорального левотироксину. Застосовування комбінацій левотироксину з T_3 або висушеною щитоподібною залозою не рекомендується. (1S).

15. Метою лікування левотироксином є нормалізація рівня ТТГ у сироватці крові матері в межах триместр-специфічних референтних значень. (1S).

16. Пацієнтам із вперше виявленим СГ під час вагітності рекомендується початкова доза 1,20 мкг/кг маси тіла на добу. (2S).

17. Жінки із СГ та явним гіпотиреозом, які планують вагітність, мають приймати левотироксин у такій дозі, щоб забезпечити рівень ТТГ $< 2,5$ мОД/л. (2S).

18. У жінок з гіпотиреозом, які отримували левотироксин до зачаття, ступінь збільшення дози левотироксину може змінюватись від 25 до 50 % залежно від етіології гіпотиреозу та рівня ТТГ до вагітності. (1S).

19. Рівень ТТГ слід перевіряти кожні 4–6 тиж протягом першого триместру вагітності та один раз — у другому та третьому триместрах. Дозу левотироксину слід коригувати за потреби, щоб знизити ТТГ до $< 2,5$ мОД/л або до триместр-специфічних референтних значень. (2S).

20. Після пологів дозу левотироксину слід зменшити до такої, яка була до зачаття. Жінки, яким діагностували СГ під час вагітності з ТТГ < 5 мОД/л та відсутністю АТПО, можуть припинити прийом левотироксину після пологів та перевірити функцію щитоподібної залози через 6 тиж після пологів. (2S).

21. Жінки, яким діагностували СГ під час вагітності, слід провести повторне обстеження через 6 міс та 1 рік після пологів, щоб установити потребу в постійній терапії левотироксином. (2S).

Скринінг на гіпофункцію щитоподібної залози під час вагітності

Скринінг — це процес виявлення, здавалося б, здорових осіб, які мають підвищений ризик виникнення захворювання або стану. Їм можуть бути запропоновані інформація, подальше обстеження та відповідне лікування для зменшення ризику та/або будь-яких ускладнень, які виникають унаслідок захворювання або стану [95]. Критерії скринінгу — наявність чітко визначеного медично значущого розладу з відомою захворюваністю/поширеністю. Скринінгове обстеження має бути простим і безпечним із встановленими граничними значеннями. Має бути доступним ефективне лікування. Необхідна належна логістика для проведення скринінгу та подальшого контролю. Має бути відомою вартість обстеження щодо його користі. Найголовніше, що обстеження має бути прийнятним для пацієнта і бути затвердженом керівництвом лікарні [96].

Універсальний скринінг безсимптомних вагітних на гіпотиреоз у першому триместрі є суперечливим. Через брак доказів та через те, що критерії універсального скринінгу не всі задовільні, більшість професійних товариств, переважно з країн з достатнім забезпеченням їодою, рекомендують прицільну діагностику, а не універсальний скринінг. Американська тиреоїдна асоціація рекомендує проводити вимірювання рівня ТТГ у сироватці крові у вагітних із наявною симптоматикою з регіонів зі встановленою помірною і тяжкою йодною недостатністю або з обтяженим сімейним чи особистим анамнезом щодо захворювання щитоподібної залози, діабету 1 типу, викиднями, передчасними пологами, опроміненням голови та шиї або морбідним ожирінням ($IMT > 40$ кг/м²) [6]. У керівних настановах Американського ендокринологічного товариства деякі члени рекомендували проводити скринінг, інші — ні [9]. Усі сучасні рекомендації підтримують цільову стратегію скринінгу, але така стратегія може пропустити щонайменше від 33 до 81 % жінок із гіпотиреозом [97–100]. Тому деякі ендокринологи наполягають на універсальному скринінгу на дисфункцію щитоподібної залози у вагітних або тих, хто планує вагітність [29, 97]. Однак єдине проспективне рандомізоване дослідження, проведене для оцінки важливості скринінгу з приводу результатів вивчення когнітивної функції в дитячому віці, не виявило жодної користі від скринінгу під час вагітності [88]. Тим не менш існує підтримка скринінгу для запобігання проблем, пов'язаних із вагітністю [29, 99, 101] додатково до розпізнавання післяпологового

тиреїдиту [102]. Незважаючи на те, що не виявлено значного зменшення акушерських ускладнень при універсальному скринінгу та пошуку випадків, R. Negro та співавт. [69] зафіксували меншу кількість акушерських ускладнень у групі низького ризику, виявлених за допомогою універсального скринінгу, та користь від лікування гіпо/гіпертиреозу. Це дає змогу отримати деякі дані для універсального скринінгу у вагітних із вимірюванням АТПО і ТТГ. Потенційну користь раннього скринінгу щитоподібної залози встановлено в дослідженні, в якому лікування левотироксином вагітних з наявністю АТПО, виявлених шляхом універсального скринінгу, сприяло зниженню частоти викиднів [87]. Дослідження, в якому оцінювали економічну ефективність обстеження всіх вагітних на автоімунні захворювання щитоподібної залози протягом першого триместру, продемонструвало рентабельність обстеження порівняно з відсутністю скринінгу [103]. За результатами метааналізу, проведеного акушерами в Нідерландах, дійшли висновку, що загальна відсутність доказів не дає змоги рекомендувати універсальний скринінг, його проведення доцільне лише в умовах дослідження [104]. Незважаючи на відсутність консенсусу серед керівних принципів професійної організації щодо скринінгу на дисфункцію щитоподібної залози, опитування, проведене в штаті Мен (США), показало, що багато практикуючих лікарів впровадили рутинний скринінг ТТГ у вагітних [105]. За результатами нещодавно проведеного європейського опитування з'ясувалося, що 42 % респондентів обстежили всіх вагітних на дисфункцію щитоподібної залози [7]. Згідно з результатами рефератів, представлених на засіданні Американської тиреоїдної асоціації в жовтні 2013 р., 74 % респондентів виступали за універсальний скринінг щитоподібної залози на ТТГ [106]. Іспанське ендокринне товариство також віддає перевагу універсальному скринінгу [107]. Існує обмежена кількість доказів того, що лікування левотироксином вагітних із СГ, ІГ або авто-

імунними захворюваннями щитоподібної залози є доцільним. Триває дискусія щодо доцільності проведення універсального скринінгу на дисфункцію щитоподібної залози під час вагітності [108]. Необхідні якісніші докази для обґрунтування проведення скринінгу. Очікуються результати великого рандомізованого дослідження в США. Є деякі докази того, що скринінг (з інтервенційною терапією левотироксином) може принаймні запобігти або зменшити деякі акушерські ускладнення, пов'язані із СГ під час вагітності [109]. Існує також думка, що, можливо, краще віддати перевагу проведенню обстеження лише на явну дисфункцію щитоподібної залози [110]. При цьому необхідна оптимальна співпраця та комунікація між ендокринологами і акушерами.

Висновки

- Показання для скринінгу на СГ вагітності неоднозначні.
- Рішення щодо обстеження на СГ слід переглянути, коли з'являться нові якісні докази.
- Немає жодних доказів того, що скринінг на виявлення ІГ показаний.

Рекомендації

22. Незважаючи на сприятливий вплив лікування левотироксином на акушерський результат і той факт, що раніше рекомендований цільовий підхід до скринінгу функції щитоподібної залози пропускає велику частку жінок з дисфункцією щитоподібної залози, ми не рекомендуємо універсальний скринінг на СГ через відсутність 1 ступеня доказів. (2S).

23. Примітка: хоча досі не існує добре контрольованих досліджень, які б довели доцільність універсального скринінгу, більшість авторів (CD, AN-D., JL, RN) рекомендують проводити універсальний скринінг через сприятливий вплив лікування левотироксином на невстановлений явний гіпотиреоз та акушерський результат, а також тому, що цілеспрямований підхід пропустить велику частку жінок із СГ, особливо серед жінок з помірним дефіцитом йоду. (2W).

ЛІТЕРАТУРА

1. Lazarus J. H. Thyroid function in pregnancy // Br. Med. Bull. — 2011. — Vol. 97. — P. 137–148.
2. Su P. Y., Huang K., Hao J. H. et al. 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. — 2011. — Vol. 96. — P. 3234–3241.
3. Moreno-Reyes R., Glinioer D., Van Oyen H., Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2013. — Vol. 98. — P. 3694–3701.
4. Aguayo A., Grau G., Vela A. et al. Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain // Trace. Elem. Med. Biol. — 2013. — Vol. 27. — P. 302–306.
5. Wu T., Flowers J. W., Tudiver F., Wilson J. L., Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States // BMC Pediatr. — 2006. — Vol. 6. — P. 1–6.
6. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum // Thyroid. — 2011. — Vol. 21. — P. 1081–1125.
7. Vaidya B., Hubalewska-Dydejczyk A., Laurberg P. et al. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey // Eur. J. Endocrinol. 2012. — Vol. 166. — P. 49–54.
8. Pearce S., Brabant G., Duntas L. et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism // Eur. Thyroid. J. 2013. — Vol. 2. — P. 215–228.
9. 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. — Vol. 97. — P. 2543–2565.
10. Guyatt G. H., Oxman A. D., Vist G. E. et al. GRADE Working Group. — P. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations // BMJ. — 2008. — Vol. 336. — P. 924–926.
11. Swiglo B. A., Murad M. H., Schünemann H. J. et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice

- guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 666–673.
12. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. The Colorado thyroid disease prevalence study // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 526–534.
 13. Casey B. M., Dashe J. S., Wells C. E. et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 105. — P. 239–245.
 14. Krassas G. E., Poppe K., Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health // *Endocr. Rev.* — 2010. — Vol. 31. — P. 702–755.
 15. Haddow J. E., Palomaki G. E., McClain M. R. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges // *Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 107. — P. 205–206.
 16. Soldin O. P., Soldin D., Sastoque M. Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide // *Ther. Drug. Monit.* — 2007. — Vol. 29. — P. 553–559.
 17. Haddow J. E., McClain M. R., Lambert-Messerlian G. et al. First and Second Trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy Research Consortium: Variability in thyroid-stimulating hormone suppression by human chorionic gonadotropin during early pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 3341–3347.
 18. Yan Y. Q., Dong Z. L., Dong L. et al. Trimester and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2011. — Vol. 74. — P. 262–269.
 19. Li C., Shan Z., Mao J. et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — Vol. 99. — P. 73–79.
 20. Marwaha R. K., Chopra S., Gopalakrishnan S. et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2008. — Vol. 115. — P. 602–606.
 21. Benhadi N., Wiersinga W. M., Reitsma J. B. et al. Ethnic differences in TSH but not in free T₄ concentrations or TPO antibodies during pregnancy // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2007. — Vol. 66. — P. 765–770.
 22. La'ulu S. L., Roberts W. L. Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity // *Clin. Chem.* — 2007. — Vol. 53. — P. 1658–1664.
 23. La'ulu S. L., Roberts W. L. Ethnic differences in first-trimester thyroid reference intervals. Similarly TSH lower in Blacks and Asian than in Hispanics and White population // *Clin. Chem.* — 2011. — Vol. 57. — P. 913–915.
 24. Korevaar T. I., Medici M., de Rijke Y. B. et al. Ethnic differences in maternal thyroid parameters during pregnancy: the generation R study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98. — P. 3678–3686.
 25. Anckaert E., Poppe K., Van Uytvanghe K. et al. FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations // *Clin Chim Acta.* 2010. — Vol. 411. — P. 1348–1353.
 26. Kahric-Janic N., Soldin S. J., Soldin O. P. et al. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy // *Thyroid.* — 2007. — Vol. 17. — P. 303–311.
 27. Dashe J. S., Casey B. M., Wells C. E. et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 106. — P. 753–757.
 28. Henrichs J., Bongers-Schokking J. J., Schenk J. J. et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 4227–4234.
 29. Allan W. C., Haddow J. E., Palomaki G. E. et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening // *J. Med. Screen.* — 2000. — Vol. 7. — P. 127–130.
 30. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 489–499.
 31. Unuane D., Velkeniers B., Anckaert E. et al. Thyroglobulin antibodies: any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment // *Thyroid.* — 2013. — Vol. 23. — P. 1022–1028.
 32. Rago T., Chiovato L., Grasso L., Pinchera A., Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects // *J. Endocrinol. Invest.* — 2001. — Vol. 24. — P. 763–769.
 33. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology // *Endocr. Rev.* — 2005. — Vol. 71. — P. 95–122.
 34. Vermiglio F., Lo Presti V. P., Castagna M. G. et al. Increased risk of maternal thyroid failure with pregnancy progression in an iodine deficient area with major iodine deficiency disorders // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9. — P. 19–24.
 35. Andersson M., Karumbunathan V., Zimmermann M. B. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade // *J. Nutr.* — 2012. — Vol. 142. — P. 744–750.
 36. Vila L., Serra-Prat M., de Castro A. et al. Iodine nutritional status in pregnant women of two historically different iodine-deficient areas of Catalonia, Spain // *Nutrition* — 2011. — Vol. 27. — P. 1029–1033.
 37. Kibirige M. S., Hutchison S., Owen C. J., Delves H. T. Prevalence of maternal dietary iodine insufficiency in the north east of England.: implications for the fetus // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2004. — Vol. 89. — P. F436–F439.
 38. Vanderpump M. P., Lazarus J. H., Smyth P. P. et al. British Thyroid Association UK Iodine Survey Group: Iodine status of UK schoolgirls: a cross-sectional survey // *Lancet.* — 2011. — Vol. 377. — P. 2007–2012.
 39. Brantsæter A. L., Abel M. H., Haugen M., Meltzer H. M. Risk of suboptimal iodine intake in pregnant Norwegian women // *Nutrients.* — 2013. — Vol. 5. — P. 424–440.
 40. Gowachirapant S., Melse-Boonstra A., Winichagoon P., Zimmermann M. B. Overweight increases risk of first trimester hypothyroxinaemia in iodine-deficient pregnant women // *Matern. Child. Nutr.* — 2014. — Vol. 10. — P. 61–71.
 41. Zimmermann M. B. The role of iodine in human growth and development // *Sem. Cell. Develop. Biol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 645–652.
 42. Trumpff C., De Schepper J., Tafforeau J. et al. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: a review // *J. Trace Elements. Med. Biol.* — 2013. — Vol. 27. — P. 174–183.
 43. Santiago P., Velasco I., Muela J. A. et al. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy // *Br. J. Nutr.* — 2013. — Vol. 110. — P. 831–839.
 44. Taylor P. N., Okosieme O. E., Dayan C. M., Lazarus J. H. Therapy of endocrine disease: impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 170. — P. R1–R15.
 45. Teng W., Shan Z., Teng X. et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2783–2793.
 46. Papanastasiou L., Vatalas I. A., Koutras D. A., Mastorakos G. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment // *Thyroid.* — 2007. — Vol. 17. — P. 729–379.
 47. Liesenkötter K. P., Göpel W., Bogner U. et al. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy // *Eur. J. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 134. — P. 443–448.
 48. Andersson M., de Benoist B., Delange F., Zupan J. 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.* — 2007. — Vol. 10. — P. 1606–1611.
 49. WHO, Unicef, ICCIDD: Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A Guide for Programme Managers, ed 3. Geneva, WHO, 2007.
 50. Medici M., Ghassabian A., Visser W. et al. Women with high early pregnancy urinary iodine levels have an increased risk of hyperthyroid newborns: the population-based Generation R Study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2014. — Vol. 80. — P. 598–606.
 51. Velasco I., Martín J., Gallego M. et al. Maternal-fetal thyroid function at the time of birth and its relation with iodine intake // *Thyroid.* — 2013. — Vol. 23. — P. 1619–1626.
 52. Moleti M., Di Bella B., Giorgianni G. et al. Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2011. — Vol. 74. — P. 762–768.
 53. Sang Z., Wei W., Zhao N. et al. Thyroid dysfunction during late gestation is associated with excessive iodine intake in pregnant women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — P. E1363–E1369.
 54. Stagnaro-Green A. Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy // *Clin Obstet Gynecol.* — 2011. — Vol. 54. — P. 478–87.
 55. Männistö T., Mendola P., Grewal J. et al. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98. — P. 2725–2733.
 56. Karakosta P., Alegakis D., Georgiou V. et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — P. 4464–4472.
 57. Tudela C. M., Casey B. M., McIntire D. D., Cunningham F. G. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes // *Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 119. — P. 983–988.

58. Konstantinos A., Toulis M. D., Stagnaro-Green A., Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr Pract*, in press.
59. Benhadi N., Wiersinga W. M. et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 160. — P. 985–991.
60. Ashoor G., Maiz N., Rotas M. et al. Maternal thyroid function at 11–13 weeks of gestation and subsequent fetal death // *Thyroid.* — 2010. — Vol. 20. — P. 989–993.
61. Negro R., Schwartz A., Gismondi R. et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. E44–E48.
62. De Vivo A., Mancuso A., Giacobbe A. et al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss // *Thyroid.* 2010. — Vol. 20. — P. 633–637.
63. Cleary-Goldman J., Malone F. D., Lambert-Messerlian G. et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome // *Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 112. — P. 85–92.
64. Leung A. S., Millar L. K., Koonings P. P. et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies // *Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 81. — P. 349–353.
65. Wilson K. L., Casey B. M., McIntire D. D. et al. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 119. — P. 315–320.
66. Van den Boogaard E., Vissenberg R. et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review // *Hum. Reprod. Update.* — 2011. — Vol. 17. — P. 605–619.
67. Casey B. M., Dashe J. S., Wells C. E. et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 105. — P. 239–245.
68. Korevaar T. I., Schalekamp-Timmermans S., de Rijke Y. B. et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the Generation R study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98. — P. 4382–4390.
69. Negro R., Schwartz A., Gismondi R. et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 1699–1707.
70. Casey B. M., Dashe J. S., Spong C. Y. et al. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 109. — P. 1129–1135.
71. Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child // *N. Engl. J. Med.* 1999. — Vol. 341. — P. 549–555.
72. Li Y., Shan Z., Teng W. et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2010. — Vol. 72. — P. 825–829.
73. Ghassabian A., Bongers-Schokking J. J., Henrichs J. et al. Maternal thyroid function during pregnancy and behavioral problems in the offspring: the generation R study // *Pediatr. Res.* — 2011. — Vol. 69. — P. 454–459.
74. Julvez J., Alvarez-Pedrerol M., Rebagliato M. et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment // *Epidemiology.* — 2013. — Vol. 24. — P. 150–157.
75. Behrooz H. G., Tohidi M., Mehrabi Y. et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring // *Thyroid.* — 2011. — Vol. 21. — P. 1143–1147.
76. Pop V. J., Kuijpers J. L., van Baar A. L. et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1999. — Vol. 50. — P. 149–155.
77. Pop V. J., Brouwers E. P., Vader H. L. et al. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2003. — Vol. 59. — P. 282–288.
78. Kooistra L., Crawford S., van Baar A. L. et al. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 117. — P. 161–167.
79. Berbel P., Mestre J. L., Santamaría A. et al. 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.* — 2009. — Vol. 19. — P. 511–519.
80. Finken M. J., van Eijdsden M., Loomans E. M. et al. Maternal hypothyroxinemia in early pregnancy predicts reduced performance in reaction time tests in 5- to 6-year-old offspring // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98. — P. 1417–1426.
81. Vermiglio F., Lo Presti V. P., Moleti M. et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 6054–6060.
82. Román G. C., Ghassabian A., Bongers-Schokking J. J. et al. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk // *Ann. Neurol.* — 2013. — Vol. 74. — P. 733–742.
83. Oken E., Braverman L. E., Platak D. et al. Neonatal thyroxine, maternal thyroid function, and child cognition // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94. — P. 497–503.
84. Chevrier J., Harley K. G., Kogut K. et al. Maternal thyroid function during the second half of pregnancy and child neurodevelopment at 6, 12, 24, and 60 months of age // *J. Thyroid. Res.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 426–427.
85. Craig W. Y., Allan W. C., Kloza E. M. et al. Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — P. E22–E28.
86. Negro R., Formoso G., Mangieri T. et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 2587–2591.
87. Lepoutre T., Debiève F., Gruson D., Daumerie C. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2012. — Vol. 74. — P. 265–273.
88. Lazarus J. H., Bestwick J. P., Channon S. et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 493–501.
89. Abalovich M., Alcaraz G., Kleiman-Rubinsztein J. et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism // *Thyroid.* — 2010. — Vol. 20. — P. 1175–1178.
90. Verga U., Bergamaschi S., Cortelazzi D. et al. Adjustment of l-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or post-ablative hypothyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2009. — Vol. 70. — P. 798–802.
91. Alexander E. K., Marqusee E., Lawrence J. et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 241–249.
92. Abalovich M., Vázquez A., Alcaraz G. et al. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy // *Thyroid.* — 2013. — Vol. 23. — P. 1479–1483.
93. Yassa L., Marqusee E., Fawcett R., Alexander E. K. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 3234–3241.
94. Shields B. M., Knight B. A., Hill A. V., Hattersley A. T., Vaidya B. Five-year follow-up for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98. — P. E19411–E1945.
95. Public Health England. <http://www.screening.nhs.uk/screening#fileid9598> (accessed November 7, 2013).
96. Wald N., Law M. Medical screening. In Warrell DA, Cox TM, Firth JD (eds). — P. Oxford Textbook of Medicine, ed 5. Oxford, Oxford University Press. — 2010. — P. 94–108.
97. Vaidya B., Anthony S., Bilous M. et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 203–207.
98. Horacek J., Spitalnikova S., Dlabalova B. et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 163. — P. 645–650.
99. Jiskra J., Bartáková J., Holinka Š. et al. Low prevalence of clinically high-risk women and pathological thyroid ultrasound among pregnant women positive in universal screening for thyroid disorders // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2011. — Vol. 119. — P. 530–535.
100. Wang W., Teng W., Shan Z. et al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy // *Eur. J. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 164. — P. 263–268.
101. Alexander E. K. Here's to you, baby! A step forward in support of universal screening of thyroid function during pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 1575–1577.
102. Premawardhana L. D., Parkes A. B., John R., Harris B., Lazarus J. H. Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening // *Thyroid.* — 2004. — Vol. 14. — P. 610–615.
103. Dosiou C., Barnes J., Schwartz A. et al. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — P. 1536–1546.
104. Vissenberg R., van den Boogaard E., van Wely M. et al. Treatment of

- thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review // *Hum. Reprod. Update.* — 2012. — Vol. 18. — P. 360–373.
105. Haddow J. E., McClain M. R., Palomaki G. E., Kloza E. M., Williams J. Screening for thyroid disorders during pregnancy: results of a survey in Maine // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 194. — P. 471–474.
106. Srimatkandada P., Stagnaro-Green A., Pearce E. N. The majority of ATA members advocate universal thyroid screening in pregnancy (abstract 107). 83rd Annu. Meet. Am. Thyroid. Assoc. — 2013. — P. 108.
107. Vila L., Velasco I. I., González S. et al. Controversies in Endocrinology.: On the need of universal thyroid screening in pregnant women // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 170. — P. R17–R30.
108. Reid S. M., Middleton P., Cossich M. C., Crowther C. A., Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy // *Cochrane. Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 5. — P. CD007752.
109. Chang D. L. F., Pearce E. N. Screening for maternal thyroid dysfunction in pregnancy: a review of the clinical evidence and current guidelines // *J. Thyroid. Res.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 851326.
110. Laurberg P., Andersen S. L., Pedersen I. B., Andersen S., Carlé A. Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests // *Clin. Endocrinol (Oxf)*. — 2013. — Vol. 79. — P. 297–304.