

Гипотиреоз беременных

Подготовила: Преснякова Алина Олеговна
ординатор-эндокринолог 1 года

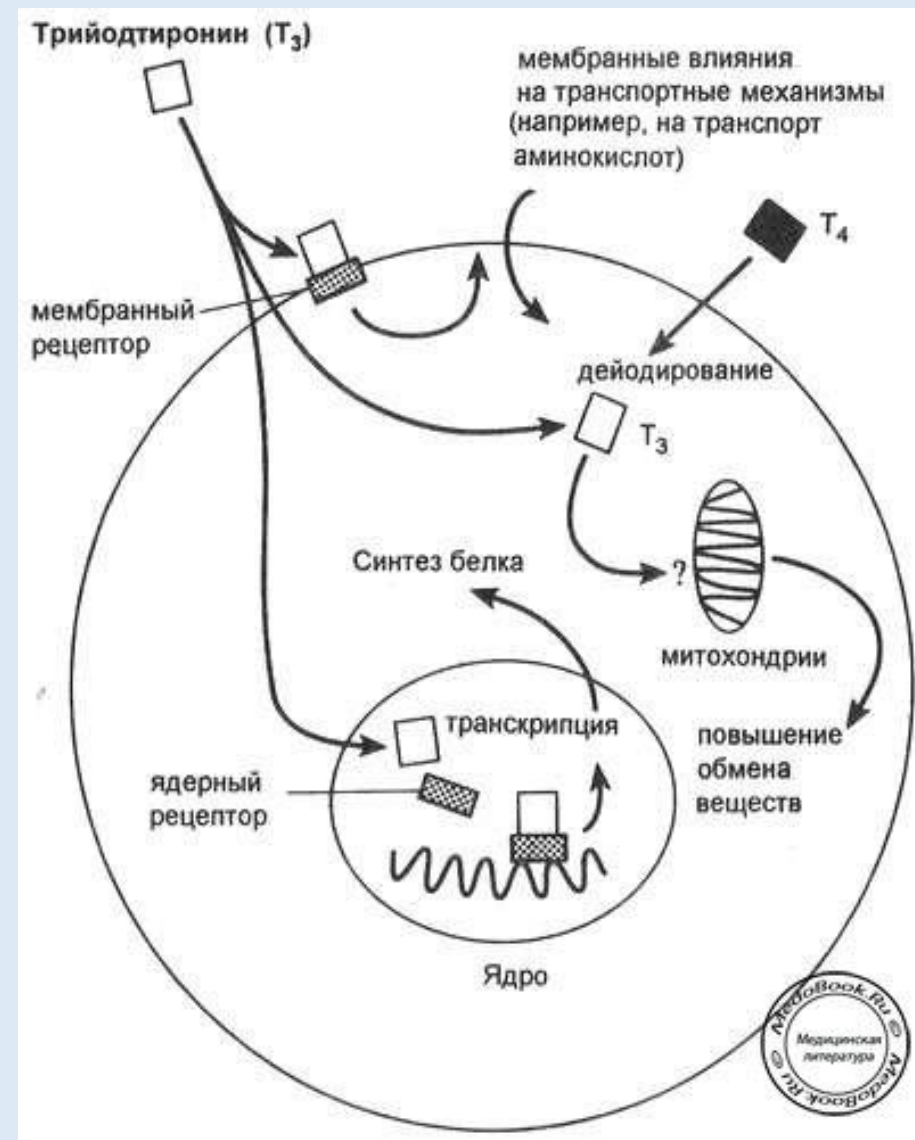
Актуальность

Гормоны ЩЖ регулируют процессы развития и созревания:

- рост и созревание скелета
- закладка и развития головного мозга плода
- половая система, половое развитие, менструальная функция и фертильность.

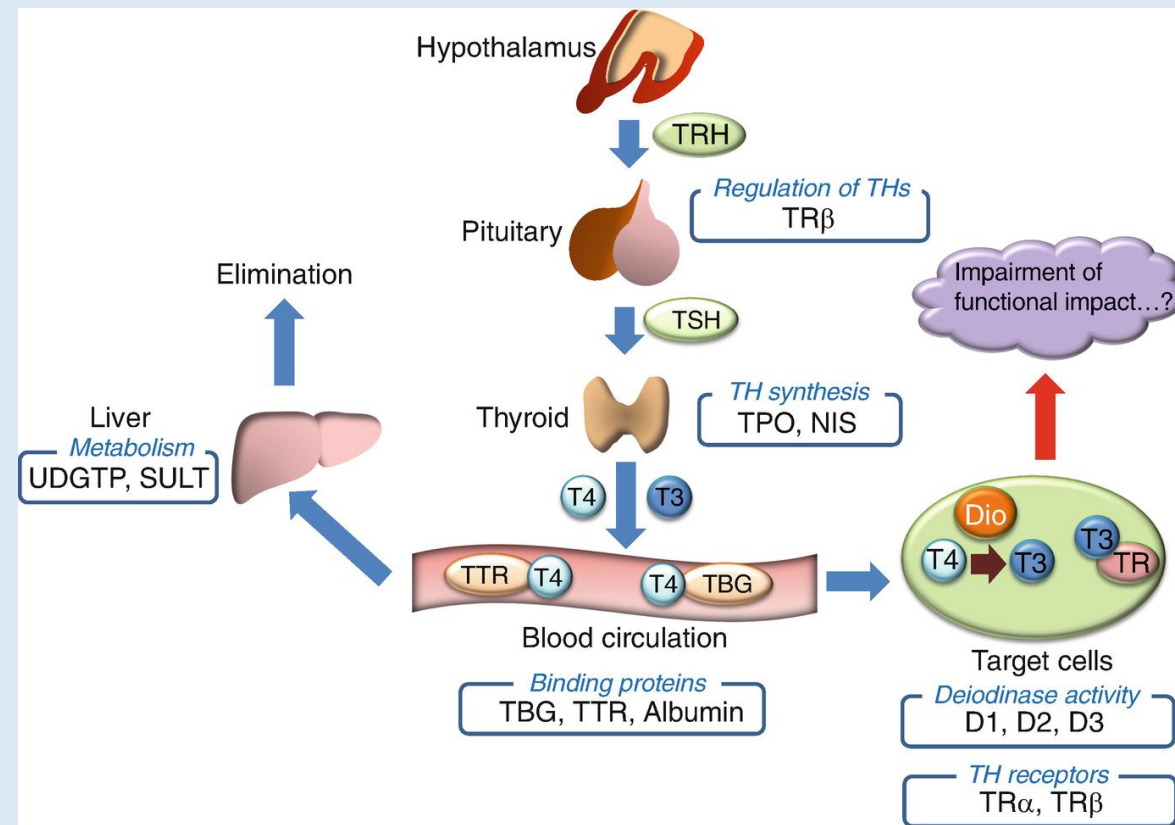
При нарушении функции ЩЖ возможно:

- преждевременное или позднее половое созревание,
- нарушений менструального цикла, ановуляции, бесплодия, невынашивания беременности, патологии плода и новорожденного.



□ влияние репродуктивной системы на ЩЖ, что подтверждается изменением ее функции во время беременности, лактации, при доброкачественных опухолях и гиперпластических процессах женских половых органов.

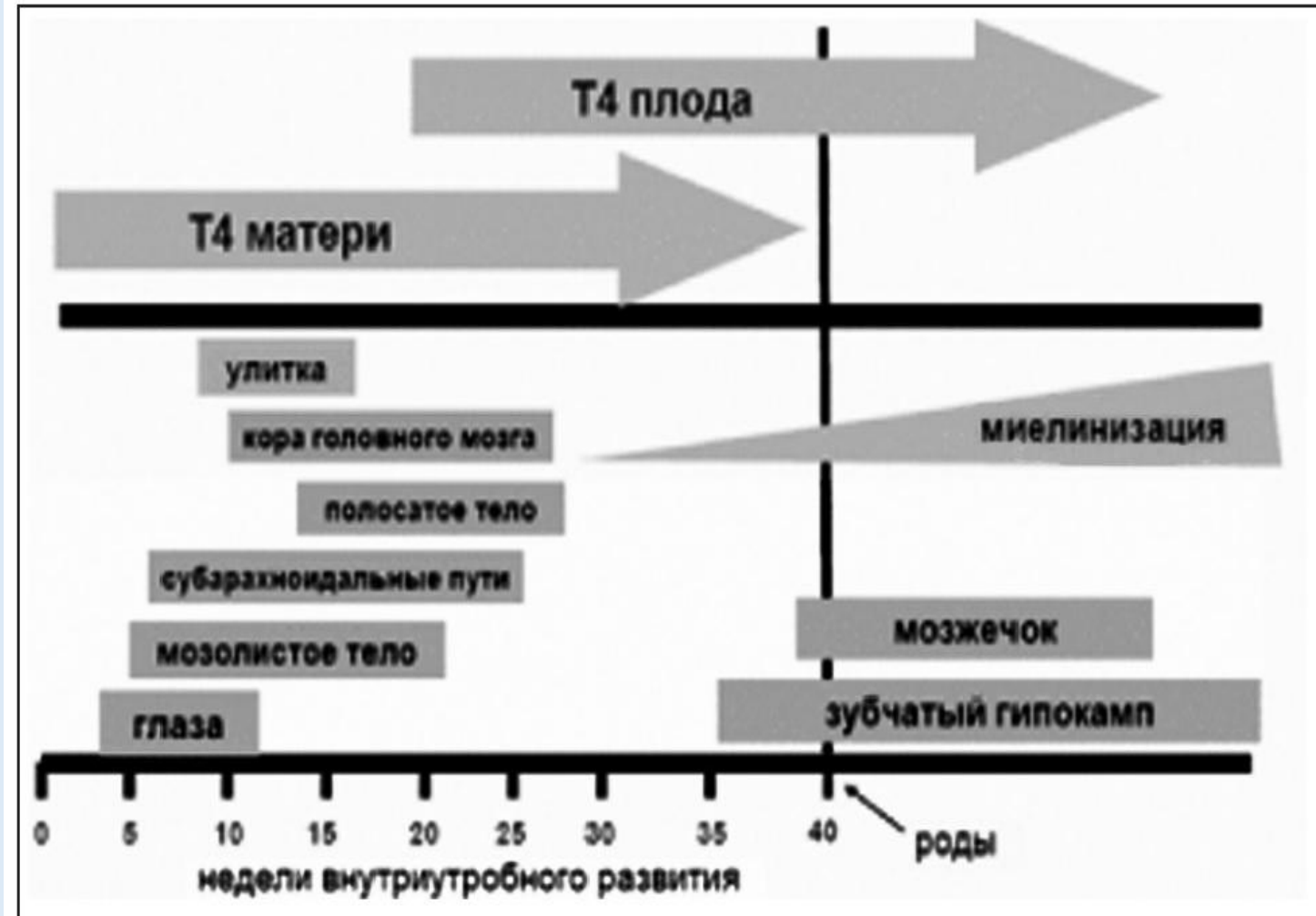
□ эстрогены могут косвенно стимулировать функцию щитовидной железы за счет интенсификации синтеза тироксинсвязывающего глобулина в печени за счет наличия рецепторов к ТТГ и Т3 в яичнике => прямого влияния дисфункции ЩЖ на стероидогенез, овуляцию, функцию желтого тела.



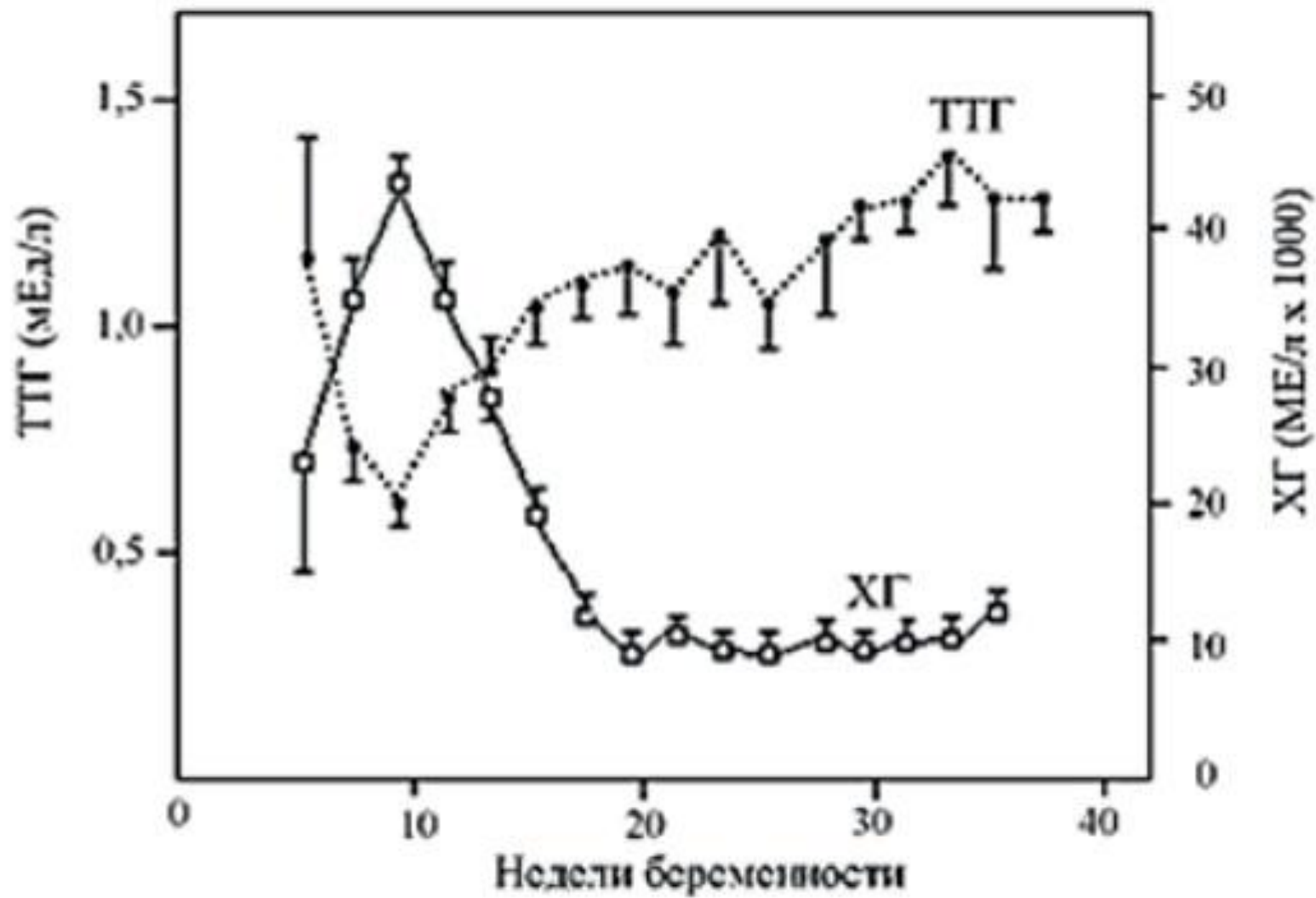
Особенности функционирования ЩЖ у беременной

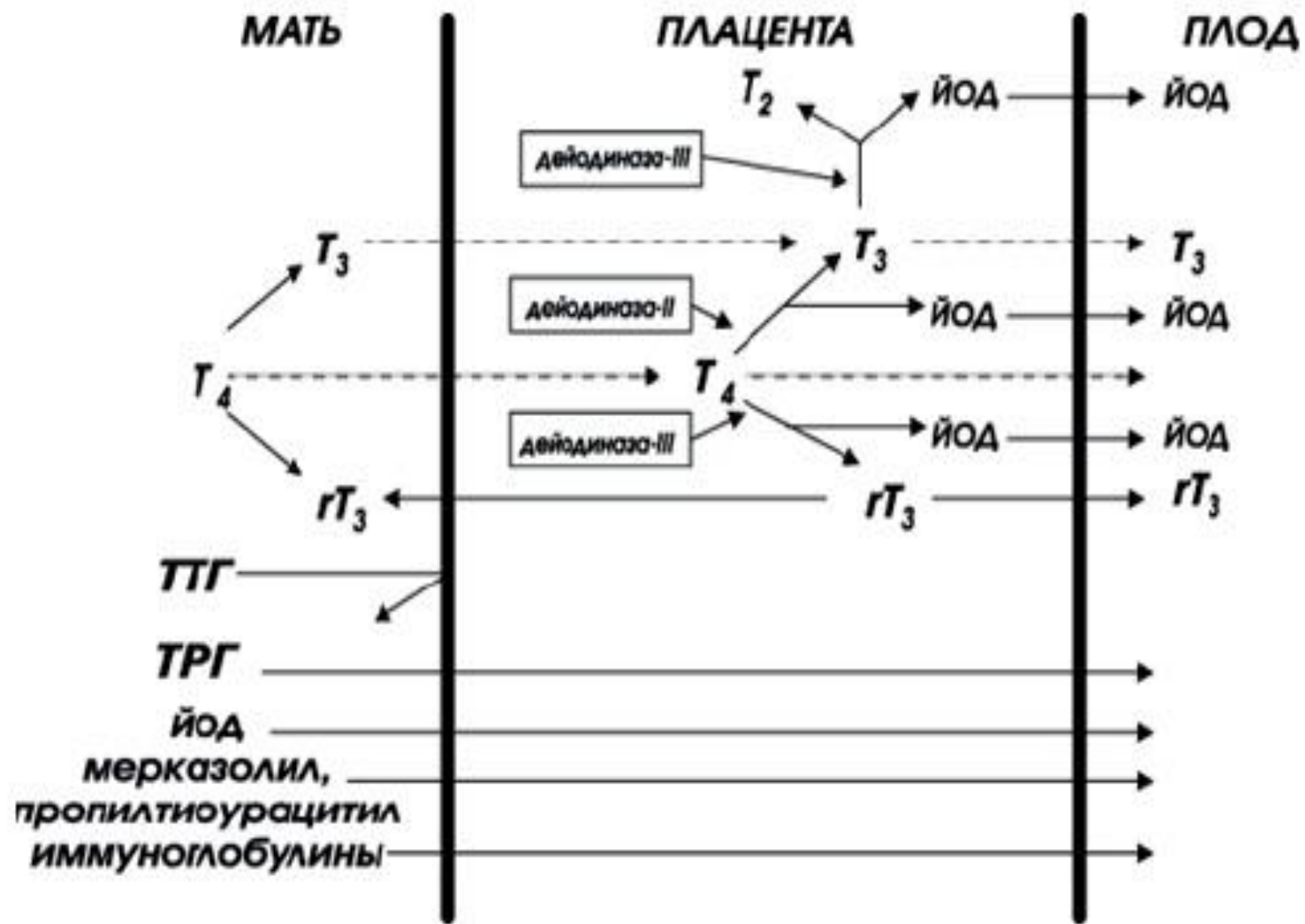
Тиреоидные гормоны матери участвуют в реализации приспособительных реакций плода, влияют на его метаболические процессы, рост, развитие, дифференцировку тканей, синтез белка.

ХГЧ – стимулятор ЩЖ (максимум 10-12 нед беременности)



уровень общих Т4 и Т3 у всех беременных в норме повышен





Причина гипотиреоза и ПРТ

- усиление почечного клиренса йода
- нормальное функционирование фетоплацентарного комплекса
- трансплацентарный перенос йода
- аутоиммунный тиреоидит
- операции на ЩЖ и терапия радиоактивным йодом

Соответственно высокая потребность в йоде 250–300 мкг в день, аналогично в период лактации

Диагностика

- в I триместре 0,1–2,5 мЕд/л;
- во II триместре 0,2–3,0 мЕд/л;
- в III триместре 0,3–3,0 мЕд/л.

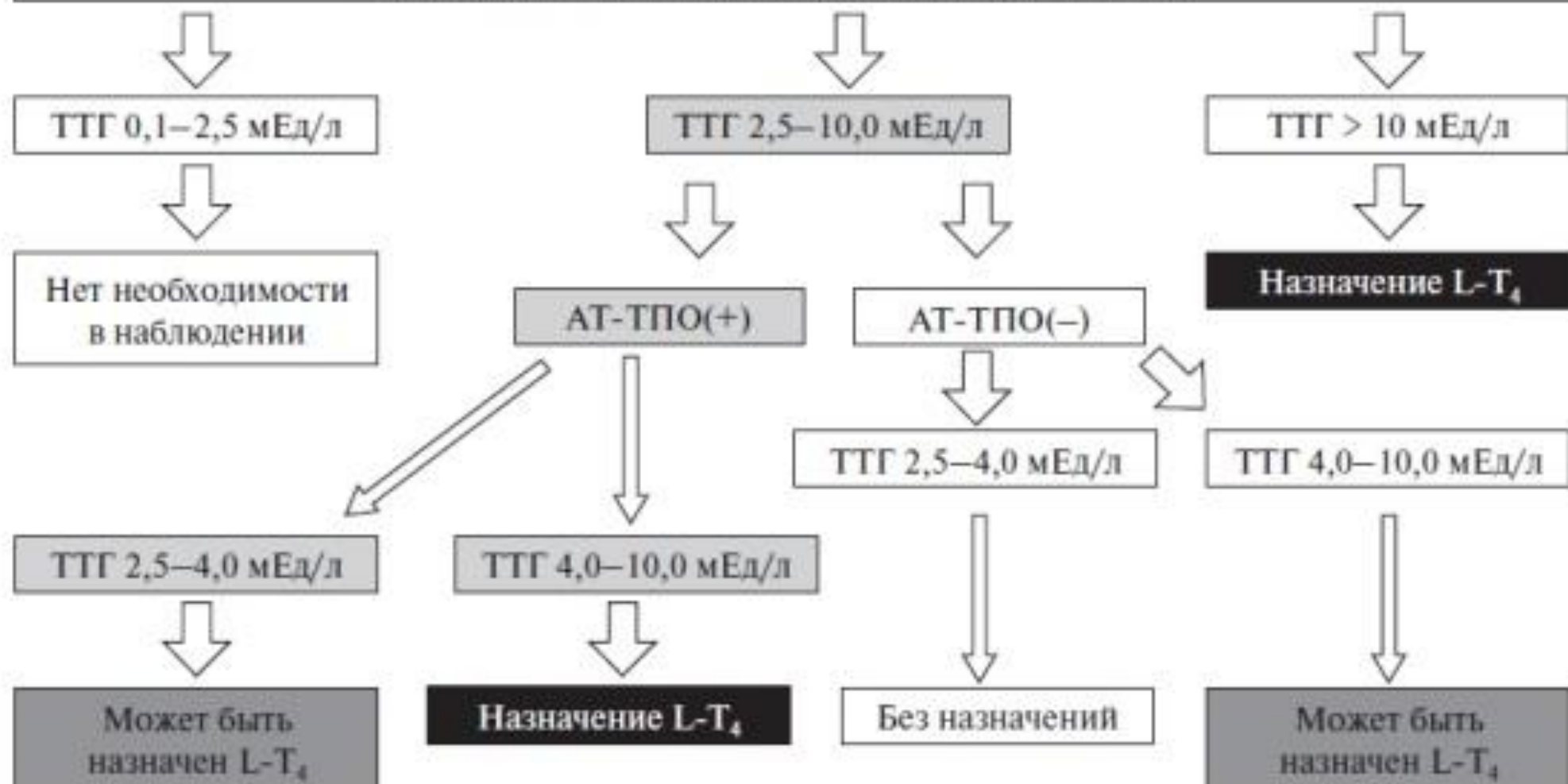
Измерение Т3 и Т4. Ат-ТПО

American Thyroid Association (ATA) recommendation to measure thyroid peroxidase (TPO) antibodies in pregnant women with TSH >2.5 mU/L to inform treatment considerations

Субклинический гипотиреоз ТТГ=2,5-4 мЕд/л

- В I триместре женщинам с СГ показана заместительная терапия L-T4 при ТТГ выше 2,5 мЕд/л. (решается индивидуально)
- Однако нередко от терапии L-T4 воздерживаются, но продолжают определять уровень ТТГ с интервалом 1 раз в 4 недели в первой половине беременности.
- В случае увеличения содержания ТТГ в крови выше 4,0 мЕд/л обязательно назначение L-T4. И даже на этапе планирования беременности терапия L-тироксином показана при уровне ТТГ в крови выше 4,0 мЕд/л.
- Стартовая доза L-T4 рассчитывается исходя из 1,2 мкг/кг в день
- Уровень ТТГ необходимо определять каждые 4–6 недель в I триместре и однократно во II и III триместрах. Целевой уровень должен быть <2,5 мЕд/л.

Определение ТТГ в группах риска при наступлении беременности,
определение АТ-ТПО при уровне ТТГ 2,5–10 мЕд/л



Коррекция дозы левотироксина

1. Если женщина с гипотиреозом получала до беременности L-T4, то потребность возрастает примерно к 4-6 неделям беременности. Поэтому сразу с наступлением беременности целесообразно увеличить дозу L-T4 на 20-30%.
2. При гипотиреозе, развившемся в исходе тиреоидэктомии или терапии радиоактивным йодом, потребуются большее увеличение дозы L-T4, чем при гипотиреозе в исходе АИТ.
3. После родов потребность в L-T4 сразу снижается, и рекомендуется уменьшить до исходной, до беременности с последующим контролем ТТГ через 6 недель. Однако у пациенток с АИТ возможно увеличение потребности в L-T4 в сравнении с исходной, до беременности, что связано с прогрессированием аутоиммунного процесса после родов.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 2, 2017

VOL. 376 NO. 9

Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy

B.M. Casey, E.A. Thom, A.M. Peaceman, M.W. Varner, Y. Sorokin, D.G. Hirtz, U.M. Reddy, R.J. Wapner, J.M. Thorp, Jr., G. Saade, A.T.N. Tita, D.J. Rouse, B. Sibai, J.D. Iams, B.M. Mercer, J. Tolosa, S.N. Caritis, and J.P. VanDorsten, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network*

677 женщин с СГ (339 – получавших левотироксин, 338 – плацебо)
526 женщин с гипотироксинемией (256 – получавших левотироксин, 261 – плацебо)

Table 1. Maternal Characteristics at Baseline.*

Characteristic	Subclinical Hypothyroidism		Hypothyroxinemia	
	Levothyroxine (N=339)	Placebo (N=338)	Levothyroxine (N=265)	Placebo (N=261)
Age — yr	27.7±5.7	27.3±5.7	27.8±5.7	28.0±5.8
Race or ethnic group — no. (%)†				
Black	27 (8)	25 (7)	61 (23)	65 (25)
Hispanic	195 (58)	185 (55)	131 (49)	125 (48)
White	109 (32)	117 (35)	69 (26)	69 (26)
Other	8 (2)	11 (3)	4 (2)	2 (1)
Body-mass index‡	28.1±6.4	28.2±6.4	30.3±6.4	30.2±7.1
Nulliparous — no. (%)	124 (37)	134 (40)	69 (26)	64 (25)
Baseline thyrotropin — mU/liter				
Median	4.5	4.3	1.5	1.4
95% CI	4.4–4.7	4.2–4.5	1.4–1.6	1.3–1.5
Baseline free thyroxine — ng/dl§				
Median	1.01	1.02	0.83	0.83
95% CI	1.00–1.02	1.01–1.04	0.82–0.83	0.82–0.83
Urinary iodine — µg/liter¶				
Median	199	196	185	191
95% CI	184–238	172–229	167–219	164–208
No. of weeks of gestation at randomization	16.6±3.0	16.7±3.0	18.0±2.8	17.7±2.9

* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences at baseline between the levothyroxine group and the placebo group in either trial ($P>0.05$). CI denotes confidence interval.

† Race and ethnic group were determined by the research nurses.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

§ To convert thyroxine values to picomoles per liter, multiply by 12.87.

¶ One patient in the levothyroxine group and one in the placebo group in the subclinical hypothyroidism trial were missing the urinary iodine measurement.

The primary outcome was the full-scale IQ as assessed with the use of the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence III (WPPSI-III) at 5 years of age, or with the overall (general conceptual ability) score from the Differential Ability Scales–II (DAS) at 3 years of age if the WPPSI-III score was not available, or death before 3 years of age (because it was a competing event for IQ score). Results are expressed as age-standardized scores, with an expected population mean of 100 and a standard deviation of 15. The DAS and WPPSI-III scores correlate well ($r=0.89$). Prespecified subgroup analyses for the primary outcome were performed according to gestational age at randomization, race or ethnic group, and baseline thyroid peroxidase antibody, thyrotropin, free T_4 , and iodine levels.

Table 3. Developmental and Behavioral Outcomes in Offspring of Mothers with Subclinical Hypothyroidism.*

Outcome	Levothyroxine		Placebo		Difference (95% CI)†	P Value
	No. of Children	Median Value (95% CI)	No. of Children	Median Value (95% CI)		
Primary outcome‡	323	97 (94 to 99)	326	94 (92 to 96)	0 (-3 to 2)	0.71
Bayley-III score§						
At 12 mo						
Cognitive	311	100 (95 to 100)	315	100 (95 to 100)	0 (0 to 0)	0.63
Motor	312	97 (97 to 97)	314	97 (97 to 97)	0 (0 to 3)	0.83
Language	309	94 (94 to 97)	312	94 (94 to 97)	0 (0 to 3)	0.48
At 24 mo						
Cognitive	308	90 (90 to 90)	302	90 (90 to 90)	0 (0 to 0)	0.59
Motor	304	97 (97 to 97)	300	97 (97 to 100)	0 (0 to 3)	0.31
Language	300	89 (89 to 91)	296	91 (89 to 94)	0 (0 to 3)	0.30
Differential Ability Scales–II scores						
Overall at 36 mo	304	90 (88 to 93)	308	90 (87 to 93)	0 (-2 to 3)	0.90
Recall of digits forward at 48 mo	298	84 (76 to 91)	299	84 (76 to 91)	0 (-5 to 7)	0.60
Recognition of pictures at 48 mo	298	74 (74 to 80)	302	74 (74 to 80)	0 (-6 to 0)	0.52
Child Behavior Checklist T score¶						
At 36 mo	306	46 (45 to 48)	309	46 (45 to 48)	0 (-2 to 2)	0.99
At 60 mo	314	44 (43 to 46)	313	44 (42 to 46)	0 (-2 to 2)	0.96
Conners' Rating Scales–Revised ADHD score at 48 mo	302	48 (47 to 49)	303	49 (47 to 51)	0 (-1 to 2)	0.37
WPPSI-III at 60 mo	311	97 (95 to 99)	314	95 (93 to 97)	0 (-3 to 2)	0.89

* For all outcomes except the primary outcome, the potential follow-up cohort consisted of 335 children in the levothyroxine group and 329 in the placebo group (offspring who were not lost to follow-up at maternal delivery, who were discharged alive after birth, and who did not die before 1 year of age).

† Shown is the Hodges–Lehmann estimate of the absolute difference between the placebo group and the levothyroxine group. The Hodges–Lehmann estimate is the median of all paired differences between the observations in the two samples, and negative numbers reflect lower scores in the placebo group.

Table 4. Developmental and Behavioral Outcomes in Offspring of Mothers with Hypothyroxinemia.*

Outcome	Levothyroxine		Placebo		Difference (95% CI)†	P Value
	No. of Children	Median Value (95% CI)	No. of Children	Median Value (95% CI)		
Primary outcome	254	94 (91 to 95)	253	91 (89 to 93)	-1 (-4 to 1)	0.30
Bayley-III score						
At 12 mo						
Cognitive	247	100 (100 to 100)	238	100 (100 to 100)	0 (0 to 0)	0.89
Motor	246	97 (94 to 97)	236	97 (94 to 97)	0 (0 to 3)	0.54
Language	246	94 (91 to 94)	237	94 (91 to 97)	0 (-3 to 3)	0.92
At 24 mo						
Cognitive	235	90 (85 to 90)	235	90 (85 to 90)	0 (0 to 0)	0.70
Motor	233	97 (94 to 100)	232	97 (94 to 97)	0 (-3 to 0)	0.20
Language	232	89 (89 to 94)	229	89 (89 to 91)	0 (-3 to 2)	0.71
Differential Ability Scales-II scores						
Overall at 36 mo	244	90 (87 to 92)	235	89 (87 to 91)	-1 (-3 to 2)	0.64
Recall of digits forward at 48 mo	236	91 (84 to 99)	224	84 (84 to 91)	0 (-8 to 0)	0.22
Recognition of pictures at 48 mo	234	74 (74 to 80)	226	74 (74 to 80)	0 (-4 to 0)	0.91
Child Behavior Checklist T score						
At 36 mo	244	48 (46 to 50)	237	48 (45 to 49)	0 (-2 to 2)	0.65
At 60 mo	244	45 (43 to 46)	243	43 (42 to 45)	-1 (-3 to 1)	0.44
Conner's Rating Scales-Revised ADHD score at 48 mo	238	50 (49 to 51)	228	49 (48 to 51)	0 (-2 to 2)	0.98
WPPSI-III score at 60 mo	243	94 (91 to 95)	243	92 (90 to 95)	-1 (-3 to 2)	0.48

* For all outcomes except the primary outcome, the potential follow-up cohort consisted of 260 children in the levothyroxine group and 255 children in the placebo group (those who were not lost to follow-up at maternal delivery, who were discharged alive after birth, and who did not die before 1 year of age).

† Shown is the Hodges-Lehmann estimate of the absolute difference between the placebo group and the levothyroxine group. The Hodges-Lehmann estimate is the median of all paired differences between the observations in the two samples, and negative numbers reflect lower scores in the placebo group.

These two parallel, randomized, placebo-controlled trials involving women with subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in the first half of pregnancy showed no significant effect of thyroid hormone-replacement therapy on the cognitive function of the children or on other indexes of neurodevelopment through 5 years of age. There were no significant differences in measures of behavior, attention deficits, or hyperactivity in either trial. Moreover, treatment of women who had either an elevated thyrotropin level or a low free T₄ level had no significant effect on pregnancy or neonatal outcomes.

Различий не выявлено!

Изолированная гестационная гипотироксинемия (ИГГТ)

- при дефиците йода и АИТ
- при нормальном уровне ТТГ регистрируется умеренно сниженный уровень свободного Т4
- гиперстимуляции ХГЧ начинает компенсаторно синтезировать относительный избыток Т3
- во второй половине беременности, и особенно на поздних сроках, очень часто встречается феномен ИГГТ, который не требует медикаментозной коррекции
- терапия L-T4 может быть рекомендована при абсолютной гипотироксинемии, выявленной в I триместре

АИТ

- ✓ целесообразно исследование одного только уровня АТ-ТПО, поскольку изолированное носительство АТ-ТГ встречается редко и имеет меньшее диагностическое значение
- ✓ динамический контроль св. Т4, ТТГ на протяжении беременности и в послеродовой период
- ✓ лечение не назначается, если у носительниц АТ-ТПО ТТГ составляет менее 2,5 мМЕ/л

ПОСЛЕРОДОВОЙ ТИРЕОИДИТ

- синдром транзиторной или перманентной тиреоидной дисфункции, возникающий в течение года после родов
- симптомы нарушения функции ЩЖ выражены весьма умеренно либо вообще отсутствуют. ЩЖ не увеличена, если тиреоидит не развился на фоне предсуществующего зоба, безболезненна при пальпации. Эндокринная офтальмопатия никогда не развивается
- манифестирует легким тиреотоксикозом примерно через 8–14 недель после родов в виде: утомляемости, общей слабости, некоторого снижения веса
- гипотиреодная фаза развивается примерно на 19-й неделе после родов, а через 6–8 месяцев функция ЩЖ восстанавливается



Дифференциальная диагностика

Болезнь Грейвса и послеродовая депрессия

Сцинтиграфия ЩЖ, при БГ позволяет выявить диффузное усиление захвата ^{99m}Tc , а при деструктивных тиреоидитах — снижение или отсутствие его захвата. Кормящим противопоказана, поэтому – наблюдение + определение уровня АТ-рТТГ, который будет повышен при БГ, уровень АТ-ТПО в большинстве случаев бывает повышен как при БГ, так и при ПРТ.

Тиреотоксическая фаза

- бета-адреноблокаторы в тиреотоксическую фазу
- после окончания тиреотоксической фазы ПРТ, уровень ТТГ необходимо оценивать с интервалом один раз в два месяца (или при появлении симптомов) на протяжении первого года после родов с целью выявления гипотиреоидной фазы

Гипотиреоидная фаза

- заместительная терапия препаратами L-T4

У женщин, перенесших ПРТ, необходимо ежегодное определение уровня ТТГ с целью диагностики стойкого гипотиреоза, риск развития которого в ближайшие 5–10 лет, значительно высок.

У женщин, являющихся носительницами АТ-ТПО, определение уровня ТТГ рекомендуется через три и шесть месяцев после родов

Распространенность ПРТ у женщин с сахарным диабетом 1-го типа (СД-1) в три раза выше, чем в общей популяции. Скрининг (определение уровня ТТГ) рекомендуется пациенткам с СД-1 через три и шесть месяцев после родов.

Клинические рекомендации. Гипотиреоз. Год утверждения: 2021

https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/531_3

Hypothyroidism during pregnancy: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Official reprint from UpToDate

www.uptodate.com © 2021 UpToDate

https://www.uptodate.com/contents/hyperthyroidism-during-pregnancy-clinical-manifestations-diagnosis-and-causes?topicRef=16609&source=see_link

Волкова Е. А. В67 Щитовидная железа и беременность: учебное пособие / Е. А. Волкова, А. В. Кузнецова. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2016.

Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249134/>