

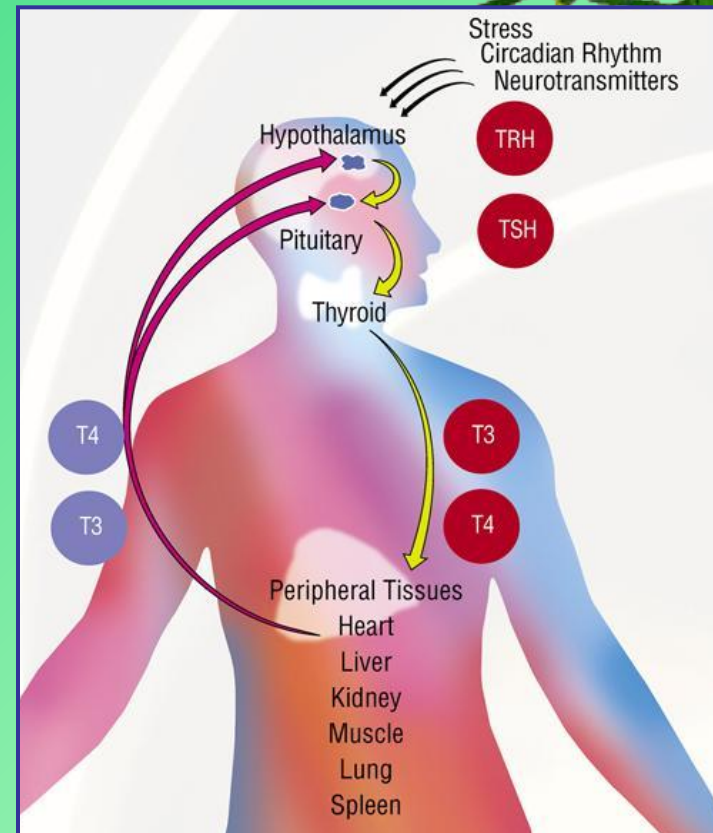


Заболевания щитовидной железы и беременность



Развитие Заболеваний ЩЖ

- Развитие заболевания часто медленное и скрытое
- Признаки и симптомы часто неспецифичны
- Наиболее часто ЗЩЖ путают с:
 - Гиперлипидемией
 - Нерегулярными менструациями, менопаузой
 - Депрессией
- В подавляющем большинстве – аутоимунная этиология



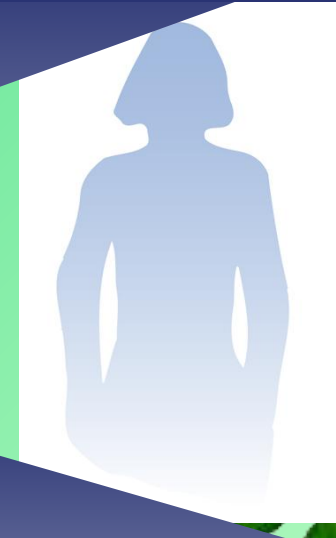
Ошибочный диагноз наиболее вероятен во время беременности

Заболевания ЩЗ и беременность

**Патология ЩЗ матери
может влиять на
умственное развитие
плода (Intelligence
Quotient (IQ))**



**Умеренная
патология ЩЗ и
осложнения,
Например,
бесплодие**



**Аутоимунные ЗЩЖ и
послеродовый
тиреоидит**

**Аутоимунные ЗЩЖ и
осложнения
беременности
, например,
выкидыши**

Период внутриутробной жизни



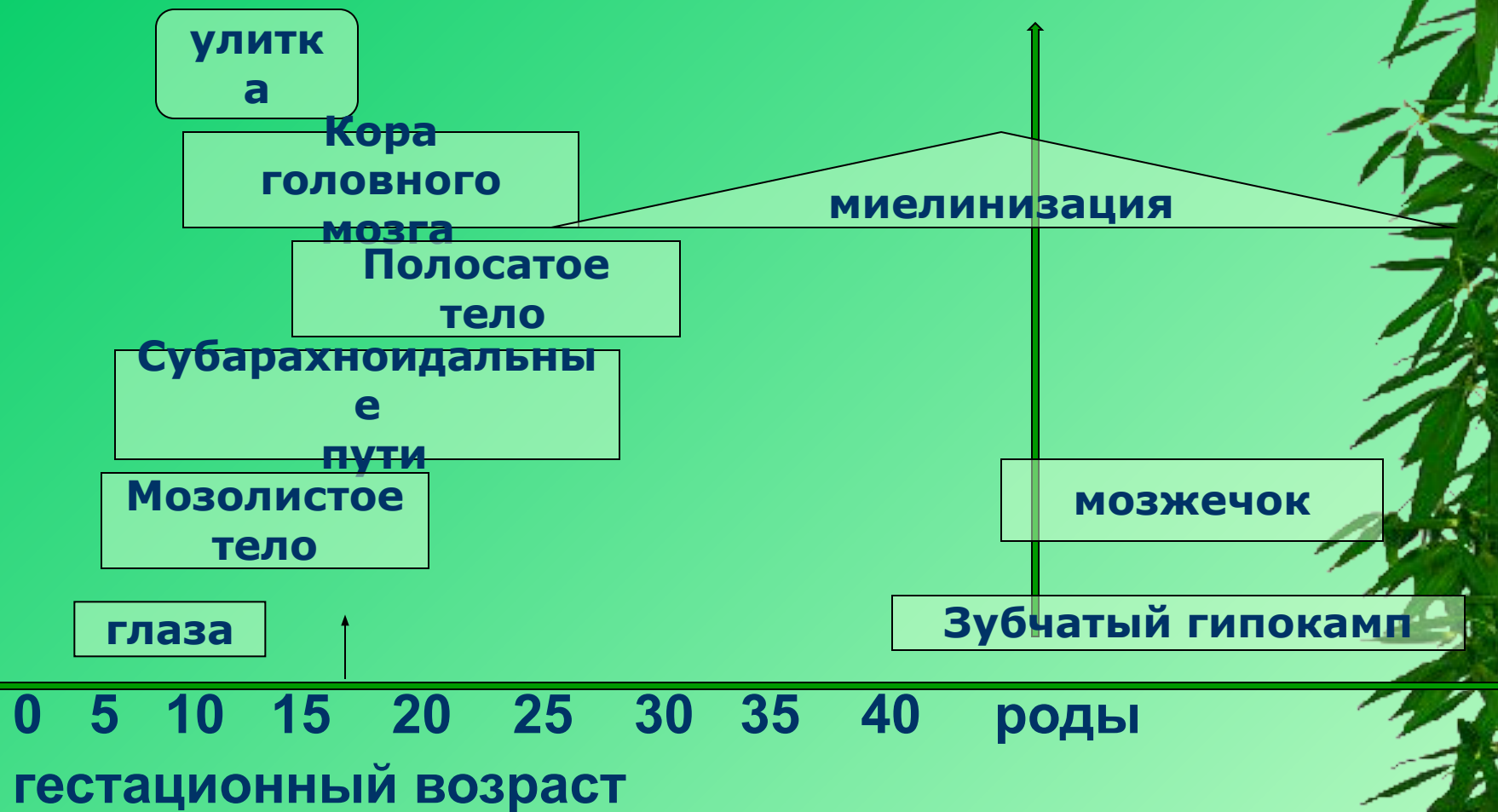
* 4-5 недель-закладка щитовидной железы

9-12 нед.- дифференцировка эпителия, первые един. фолликулы, накопление I, синтез йодтиронинов



На 16-17 неделе щитовидная железа плода полностью дифференцирована и активно функционирует

Основные этапы развития нервной системы плода



Формирование ЦНС у плода происходит под преимущественным влиянием тиреоидных гормонов матери

Физиологические изменения функционирования ЩЖ во время беременности

1. Гиперстимуляция ЩЖ хориогоническим гонадотропином:

- а) физиологическое снижение уровня ТТГ в первой половине беременности;
- б) повышение продукции тиреоидных гормонов.

2. Увеличение продукции ТСГ в печени:

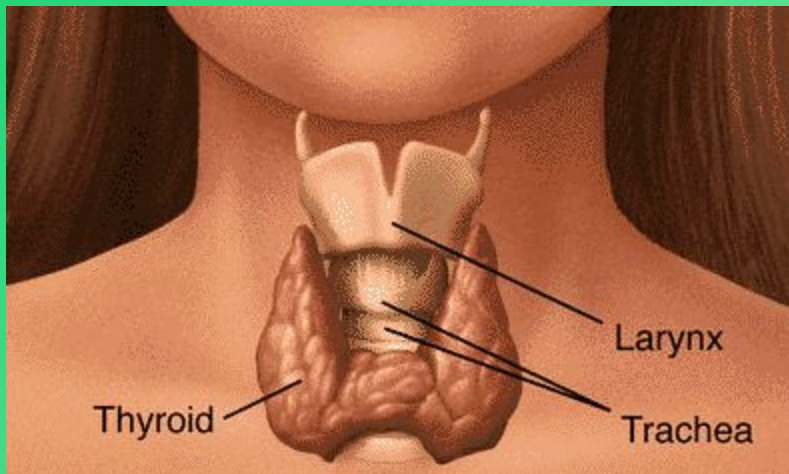
- а) повышение уровня общих фракций тиреоидных гормонов;
- б) увеличение общего содержания тиреоидных гормонов в организме беременной.

3. Усиление экскреции йода с мочой и трансплацентарного переноса йода.

4. Дейодирование тиреоидных гормонов в плаценте.

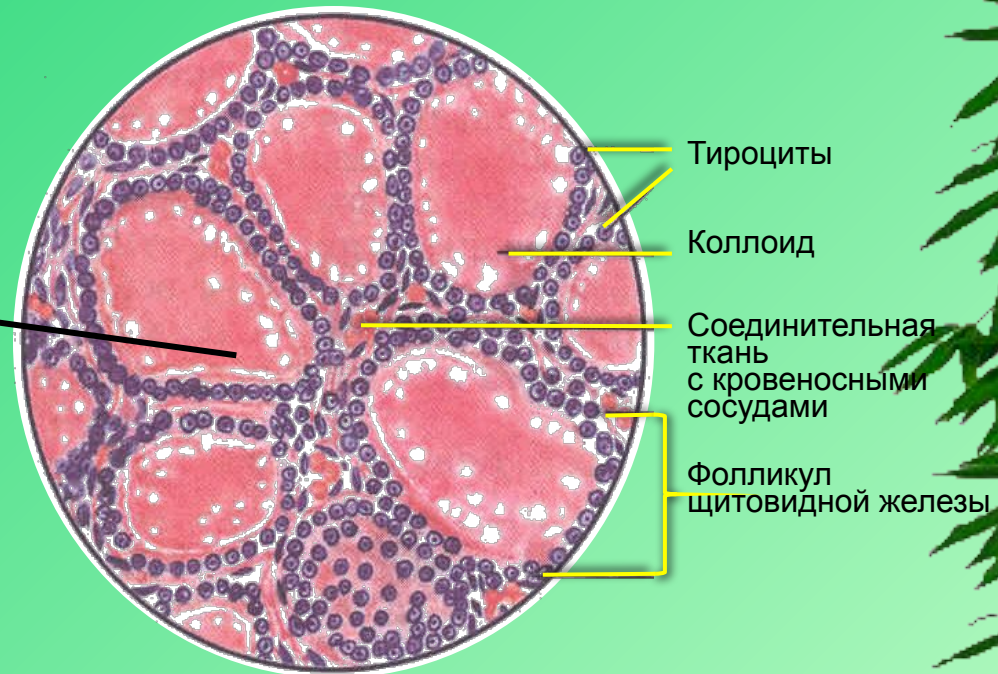
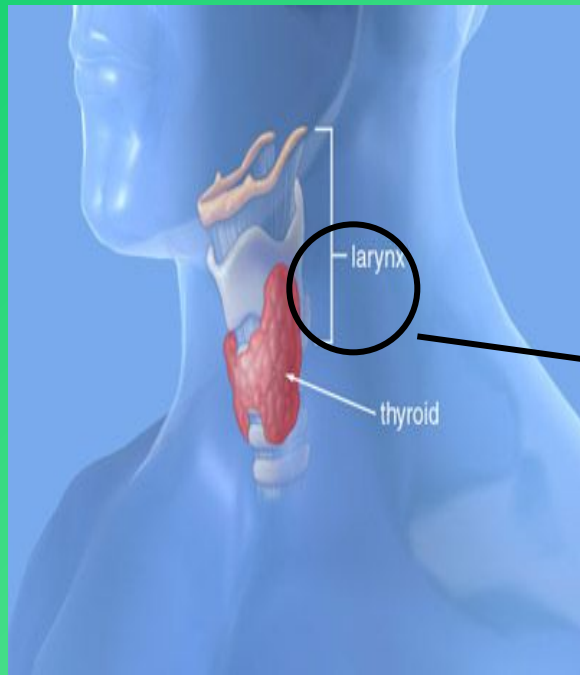


Щитовидная железа



- * **Нормальный объем щитовидной железы:**
у женщин – до 18 мл
у мужчин – до 25 мл
- * **Щитовидная железа вырабатывает 2 гормона:**
тироксин (T_4) и
трийодтиронин (T_3)
- * **Синтез тиреоидных гормонов регулируется тиреотропным гормоном обратной гипофиза (ТТГ) по механизму связи.**

Строение щитовидной железы



2 типа клеток:

С-клетки продуцируют кальцитонин, фолликулярные клетки, заполненные коллоидом, продуцируют тиреоидные гормоны

Биосинтез тиреоидных гормонов

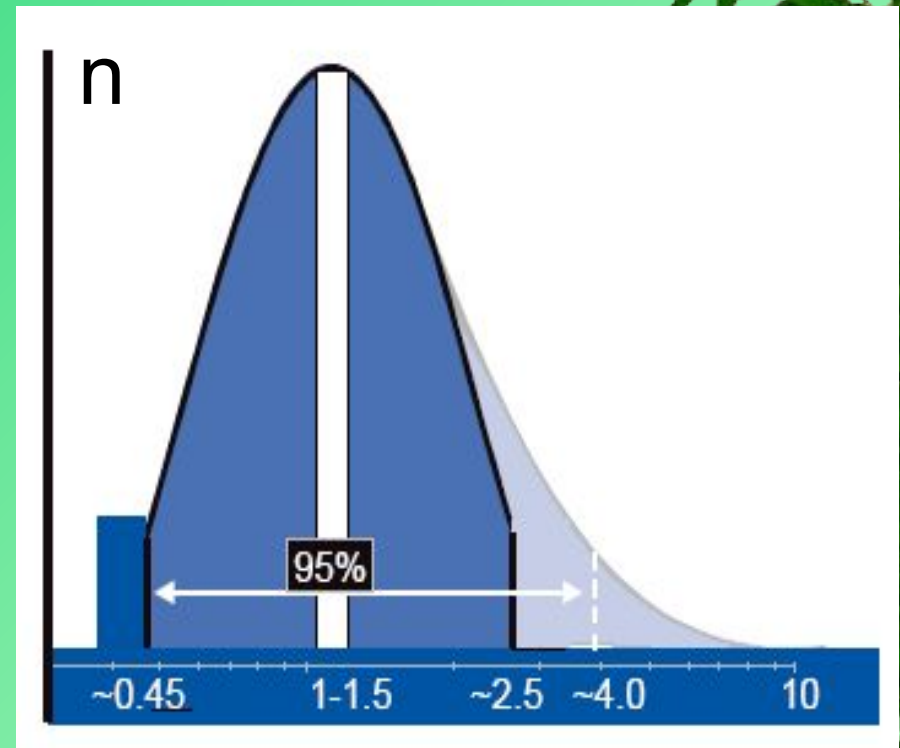
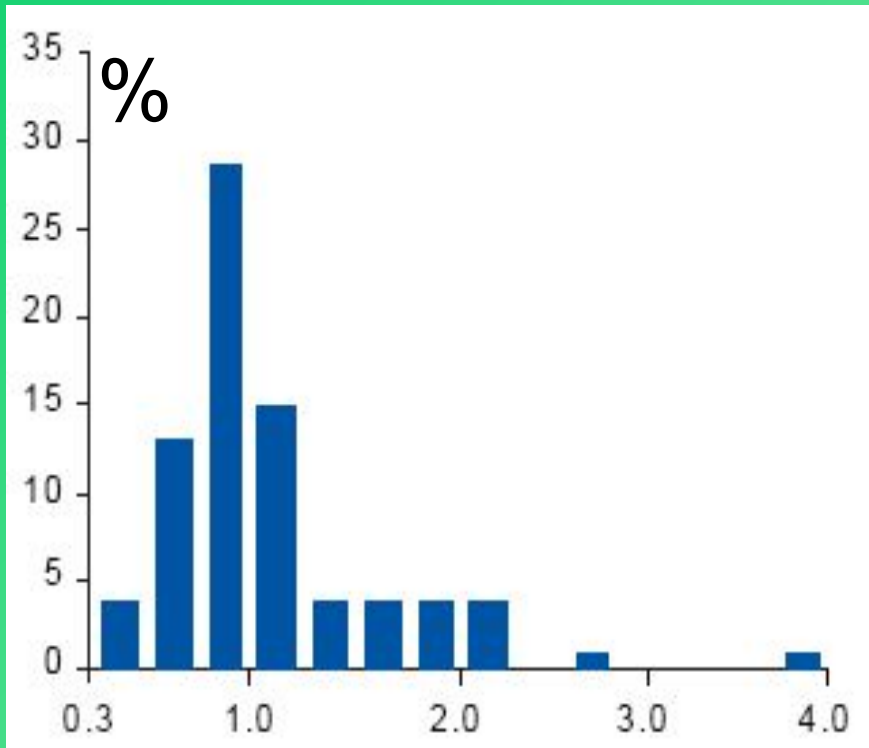
- * Многоступенчатый процесс в котором принимают участие различные белки, контролирующие поступление йода в щитовидную железу.
- * Окисление йодида – превращение его в активную форму- осуществляется тиреоидной пероксидазой и перекисью водорода.
- * Все перечисленные стадии осуществляются под контролем ТТГ.



Норма для уровня ТТГ



Популяционная норма уровня ТТГ



ТТГ, мЕд/л



**ТТГ 2,5 – 4 мЕд/л
определяется у 5% взрослых**

Hollowell J.G., 2002

0,4 |—————| 4,0

ТТГ, мЕд/л

0,4 |—————| 2,0

Субклинический
тиреотоксикоз

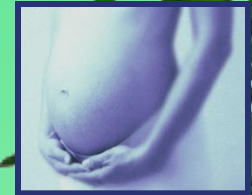
Субклинический
гипотиреоз

- риск фибрилляции предсердий
- риск смерти от сердечно-сосудистой патологии
- риск остеопении
- риск развития слабоумия и болезни Альцгеймера

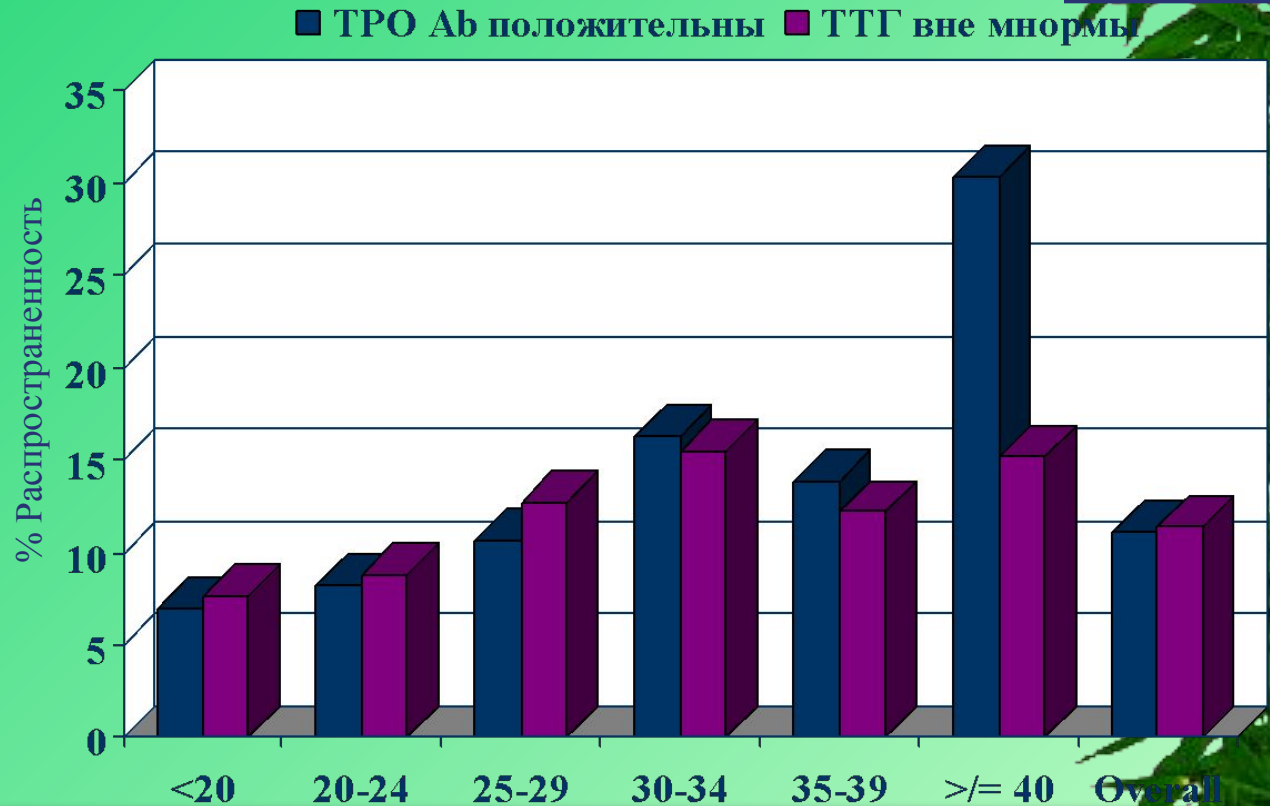
- риск нарушения развития плода при наступлении беременности
- риск дислипидемии и атеросклероза (???)
- проявления гипотиреоза (депрессия и проч.)

Заболевания ЩЗ и беременность: Россия

Цель: Распространенность
недиагностированных / субклинических
заболеваний ЩЗ во время беременности



Возраст Т	Число исследуемых Х
<20	143
20 – 24	502
25 – 29	487
30 – 34	252
35 – 39	115
□ 40	33
Итого	1,532



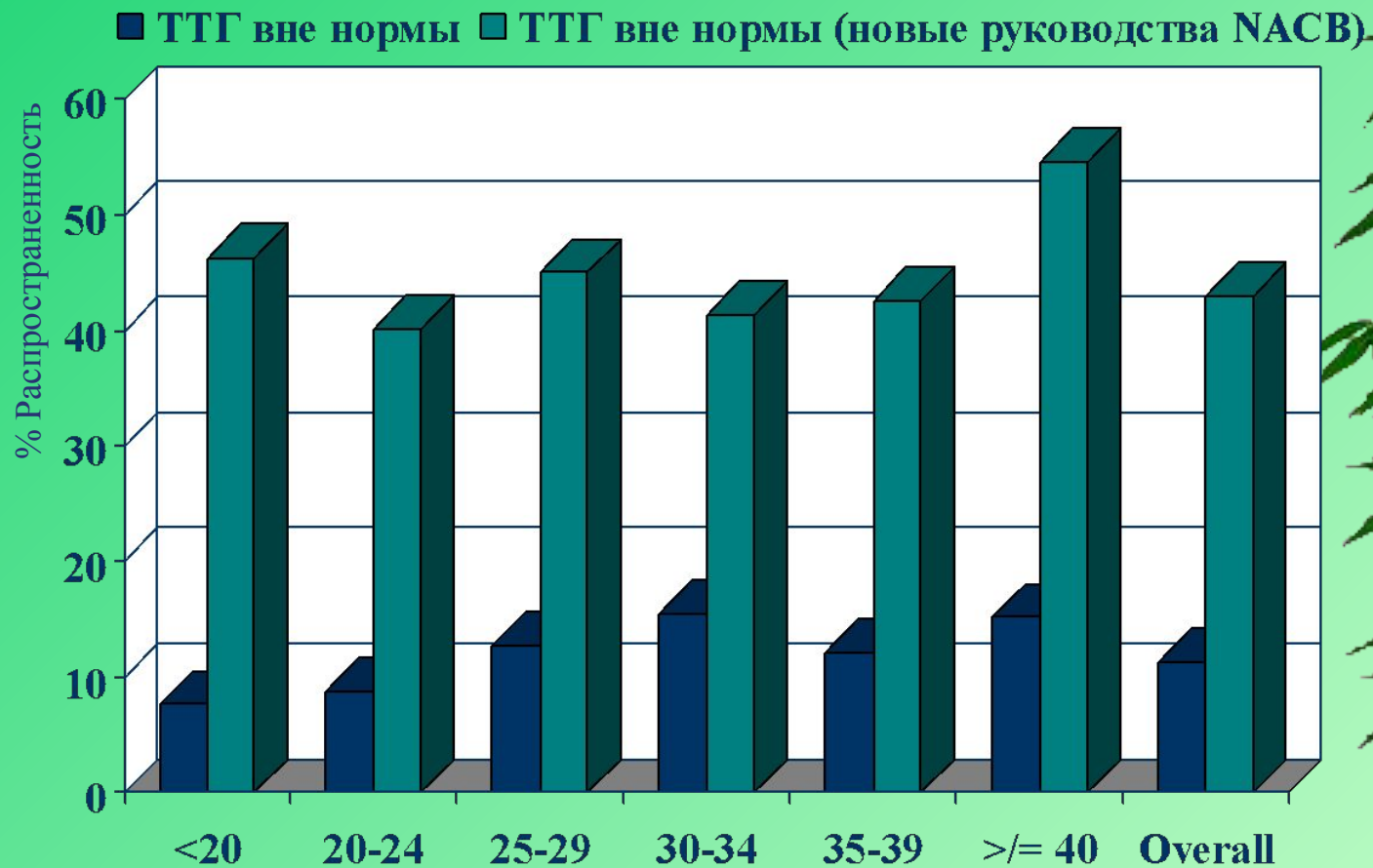
Широко распространены случаи недиагностированных заболеваний ЩЗ и случаи результатов анализов вне нормы

Заболевания ЩЗ и беременность: Россия

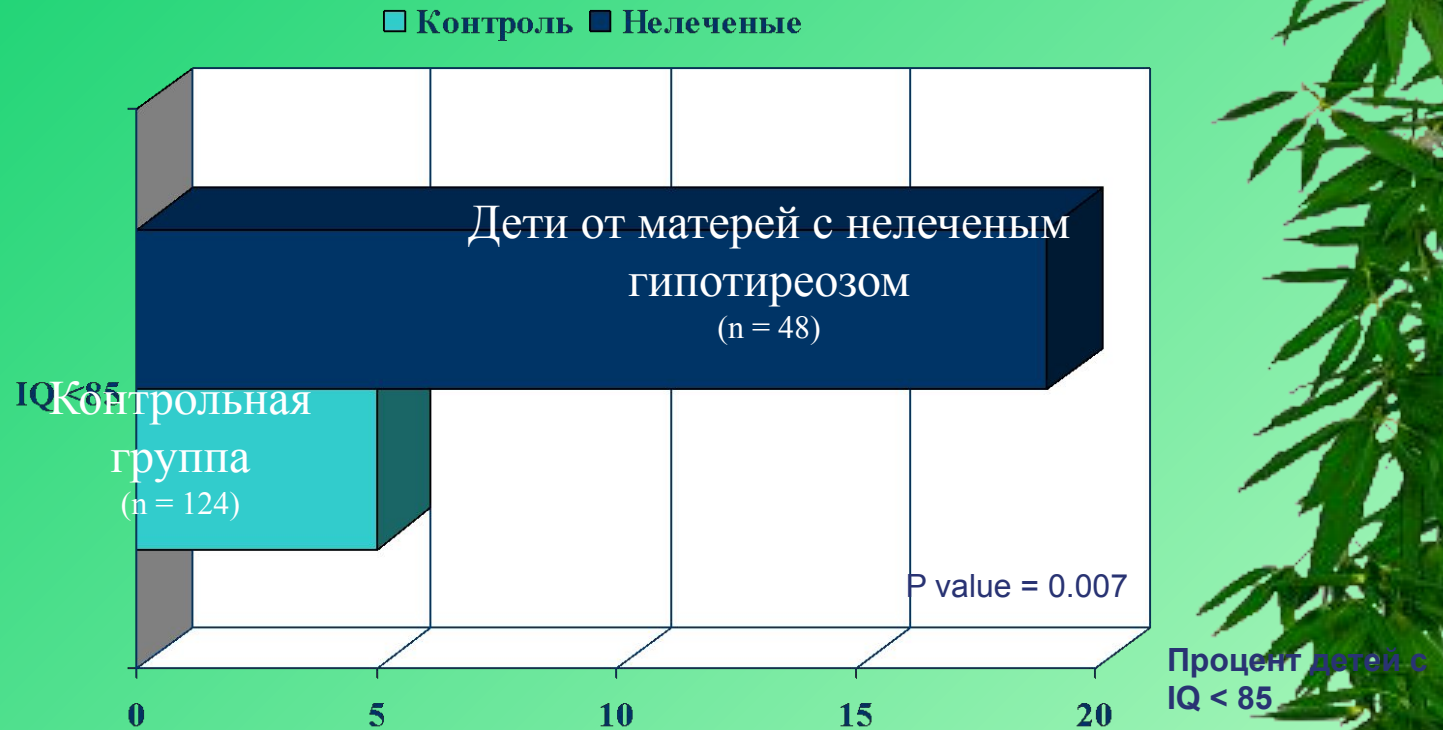


ТТГ диапазон нормы: 0.34 – 4.94 mIU/L (ранее)

ТТГ диапазон нормы: 0.40 – 2.50 mIU/L (новые руководства NACB)



Недостаточность ЩЗ матери и уровень IQ детей¹



Беременные

женщины:

(Нелеченый гипотиреоз)

□ Значительно большая вероятность низкого IQ's (<85) у детей

Беременные

женщины:

(Леченый гипотиреоз)

□ % детей с IQ < 85 не значительно отличался от контрольной группы

¹ Adapted from: JE Haddow et al., N Engl J Med. 1999;341:529-555

Легкая недостаточность ЩЗ и бесплодие

- Частота □ ТТГ у 704 бесплодных женщин
 - Не повышен ТТГ n = 688
 - **Повышенный ТТГ (n = 16)**

N = 4	Овуляторная дисфункция, беременность не наступала при назначении L-T4
N = 5	Нет овуляторной дисфункции, беременность не наступала при назначении L-T4
N = 7	Овуляторная дисфункция, наступление беременности при назначении L-T4

‘Большинство женщин с диагнозом гипотиреоза (11 из 16) имели овуляторную дисфункцию.’

‘При ЛЕЧЕНИИ гипотиреоза, беременность наступила у 7 из 11 пациенток.’

‘Женщины, страдающие бесплодием и овуляторной дисфункцией, должны проходить скрининговые исследования на гипотиреоз.’

Противоречия изменения норматива для уровня ТТГ

1. Отсутствует единое мнение о целесообразности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе (ТТГ > 4 мЕд/л)
2. Значительное увеличение числа пациентов с «субклиническим гипотиреозом»
3. 2 мЕд/л – критерий адекватности заместительной терапии или диагностический критерий ???
4. Узкий терапевтический диапазон препаратов тиреоидных гормонов

Йододефицитные заболевания -

все патологические состояния,

развивающиеся в популяции

**в результате йодного дефицита, которые могут быть
предотвращены при нормализации потребления йода**



ЙДЗ в России

- ✓ **50%** территории России, на которой проживает около **80%** населения относится к йододефицитным регионам
- ✓ Реальное потребление йода в России **40-80** мкг в сутки



Спектр йододефицитных заболеваний

* Период жизни	Потенциальные нарушения
* Плод	Аборты, мертворождения, врожденные аномалии Повышенная перинатальная смертность Эндемический кретинизм
* Новорожденные	Явный или субклинический гипотиреоз Неонатальный зоб
* Дети и подростки	Эндемический зоб Гипотиреоз Нарушения умственного развития, когнитивной функции Нарушения физического и полового развития Повышение общей заболеваемости
* Взрослые	Зоб, гипотиреоз, умственные нарушения Снижение репродуктивной функции

ИНДИКАТОРЫ И КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

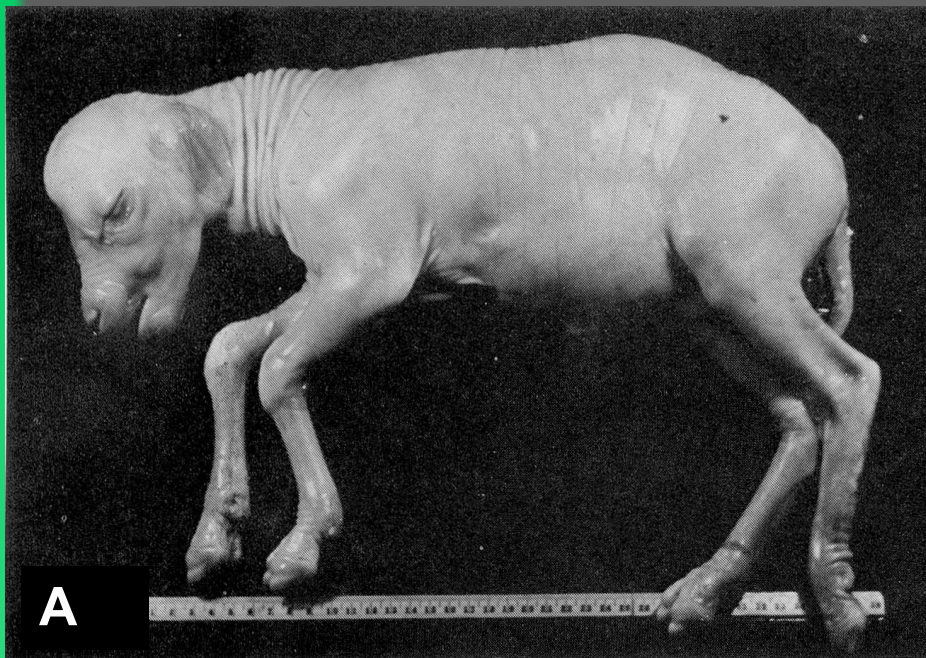
Индикатор	Дефицит йода отсутствует	Легкая степень	Средней тяжести	Тяжелая
Зоб (увеличение ЦЖ>0)	Менее 5%	5-19,9%	20-29,5%	более 30%
Тиромегалия (УЗ-объем > 97 перц), %	Менее 5%	5 – 19,9%	20 – 29,9%	более 30%
Медиана йодурии, мкг/л	100 - 200	50 - 9951	20 - 49	менее 20
ТТГ цельной крови новорожденных >5 л,%	Менее 5%	3,0-19,9%	20-39,9%	более 40,0%
Уровень тиреоглобулина,	Менее 10	10,0-19,9	20-39,9	более 40



**Могут ли показатели
скрининга на ВГ быть
единственным маркером
йодной обеспеченности
региона?**

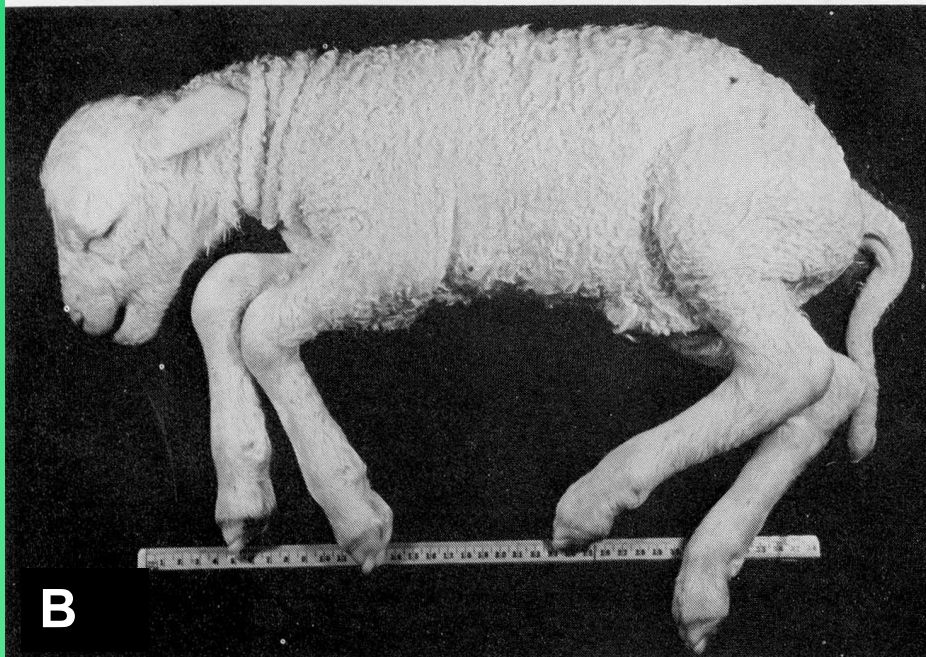


Тяжелая йодная недостаточность во время беременности



A

A – 140-дневный плод овцы, не получавшей йод во время беременности



B

B – 140-дневный плод овцы, получавшей йод во время беременности



Профилактика йодного дефицита в различных регионах Российской Федерации

- * Цель – полная ликвидация на территории Российской Федерации дефицита йода и, как результат -радикальное улучшение состояния здоровья населения.





*Профилактика
дефицита йода-
гарантия
адекватного
интеллектуального
развития 200,000
новорожденных в
России ежегодно*

Критерии ликвидации йододефицитных заболеваний, предложенные ВОЗ, ЮНИСЕФ и МСКЙДЗ (1999г.)

- * **Йодирование соли** >90 % (*доля семей потребляющих йодированную соль*)
- * **Распространенность зоба** < 5 % (*доля школьников имеющих зоб*)
- * **Содержание йода в моче** 100- 300 мкг/л (*отражает реальное поступление йода в организм*)



Состояние йодной профилактики в европейских странах

Обязательная (государственная) система йодной профилактики:

Швеция, Австрия, Голландия, Швейцария,
Болгария, Венгрия, Польша,
Чехословакия.

Добровольная йодная профилактика:

Финляндия, Норвегия, Ирландия, Бельгия,
Германия, Греция, Италия, Испания,
Португалия, Франция.



Суточная потребность организма в йоде (рекомендации ВОЗ, ЮНИСЕФ и МСКЙДЗ, 2001г.)

Группы людей	Потребность в йоде (мкг/сутки)
Дети до 1 года	35-45
Дети дошкольного возраста (от 1 до 5 лет)	90
Дети школьного возраста (от 6 до 12 лет)	120
Взрослые (старше 12 лет)	150
Беременные и кормящие женщины	200

Простое решение сложной проблемы

Восполнение дефицита йода:

- Массовая йодная профилактика
(йодированная соль)
- Групповая йодная профилактика

Йодбаланс -100, Йодбаланс -200

- Индивидуальная йодная профилактика
Йодбаланс -100, Йодбаланс -200



Длительный прием избытка йода с водой

- * Значительное повышение общего йода в крови
- * Увеличением распространенности зоба
- * Увеличением уровня циркулирующего в крови ТТГ
- * Повышением содержания антител ТПО



Простое решение сложной проблемы

Восполнение дефицита йода:

- ✓ Массовая йодная профилактика
- ✓ Групповая йодная профилактика
- ✓ Индивидуальная йодная профилактика



Необходимы ли специальные исследования для подтверждения дефицита йода?

- * **НЕТ**
- * **Мы все проживаем в регионе йодного дефицита, это доказано, и, соответственно, потребляем меньше йода, чем необходимо!**
- * **Не надо у каждого конкретного человека определять есть у него дефицит йода в организме! Этого не требуется!**
- * **Перед назначением препарата йода консультация**

врача необходима лицам старше 45 ЛЕТ

Нормы суточного потребления йода (ВОЗ, ЮНИСЕФ и МСКИДЗ 2005)



Дети от 0 до 6 лет
90-100 мкг
(Йодбаланс 100)



Дети от 6 до 12 лет
120 мкг (Йодбаланс 100)

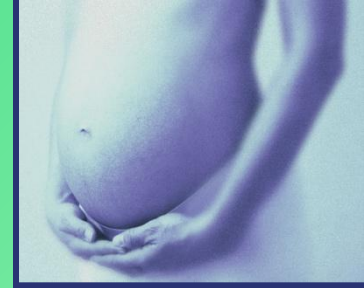
Беременные и кормящие
250 мкг (Йодбаланс 200)



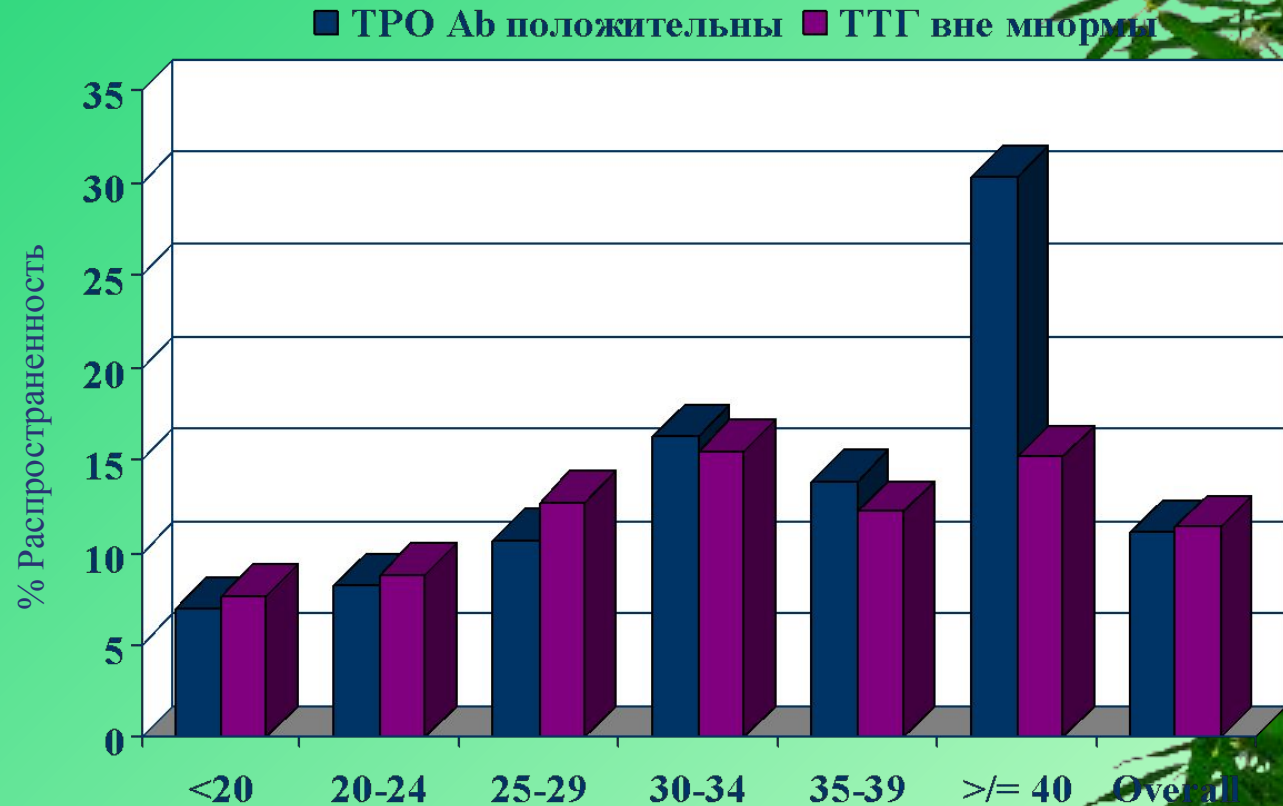
Взрослые
150 мкг



Заболевания ЩЗ и беременность: Россия



Возраст Т	Число исследуемы х
<20	143
20 – 24	502
25 – 29	487
30 – 34	252
35 – 39	115
□ 40	33
Итого	1,532



Широко распространены случаи недиагностированных заболеваний ЩЗ и случаи результатов анализов вне нормы

Study conducted in Regional Hospital, Samara
Data to be submitted for Publication

TSH Normal Range: 0.34 – 4.64 mIU/L

Классификация гипотиреоза:

Патогенетическая классификация:

- * первичный (тиреогенный)
- * вторичный (гипофизарный)
- * третичный (гипоталамический)

По степени тяжести:

- * субклинический (повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне T_4)
- * манифестный (повышенный уровень ТТГ, T_4 снижен)
- * осложненный



Заместительная терапия первичного гипотиреоза

1. **Эутирокс – 1,6 - 1,8 мкг** на килограмм массы тела, ежедневно утром за 30 минут до завтрака
2. Полная заместительная доза для женщины – около 100 мкг (**Эутирокс 100 мкг**), для мужчины около 150 мкг (**Эутирокс 150 мкг**)
3. У пожилых пациентов начальная доза 25 мкг/сут (**Эутирокс 25 мкг**), с постепенным повышением под контролем показателей гемодинамики
4. Адекватной дозе соответствует поддержание уровня ТТГ в интервале 0,5 – 2 мЕд/л
5. Контроль уровня ТТГ: через 3 месяца после начала терапии, ежегодно после подбора дозы

Заместительная терапия гипотиреоза во время беременности.

1. Компенсированный гипотиреоз не является противопоказанием для планирования беременности.
2. Во время беременности происходит увеличение потребности в Т4, что требует увеличения дозы L-тироксина.
3. Следует увеличить дозу L-тироксина на 50 мкг сразу после наступления беременности у женщин с компенсированным гипотиреозом.
4. Необходим контроль уровня ТТГ и fT4 каждые 8—10 недель.
 5. Адекватной заместительной терапии соответствует поддержание низконормального (менее 2 мЕд/л) уровня ТТГ и высоконормального уровня св. Т4.
6. При гипотиреозе, впервые выявленном во время беременности, женщине сразу назначается полная заместительная доза L-тироксина (2,3 мкг/кг веса), без ее постепенного увеличения, принятого для лечения гипотиреоза вне беременности.
7. Подходы к лечению манифестного и субклинического гипотиреоза во время беременности не отличаются.
8. После родов доза L-тироксина снижается до обычной заместительной (1,6—1,8 мкг/кг веса). дозу E-тироксина сразу.

Тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз в меньшей степени, чем гипотиреоз, приводит к снижению фертильности у женщин. Так, при тиреотоксикозе относительно нечасто встречаются нарушения менструального цикла и развивается бесплодие. Женщины, получающие консервативное лечение по поводу болезни Грейвса, сохраняют способность к зачатию.



Осложнения некомпенсированного тиреотоксикоза во время беременности

Осложнения у матери

- Артериальная гипертензия
-
- Преэклампсия
- Отслойка плаценты
- Преждевременные роды
- Спонтанный аборт
-
- Анемия
- Сердечная недостаточность
- Тиреотоксический криз

Осложнения у плода

- Внутриутробная задержка роста
- Низкий вес плода
- Мертворождение
- Пороки развития
- Фетальный и неонатальный тиреотоксикоз

Медикаментозное лечение ДТЗ

Препараты, блокирующие синтез и секрецию гормонов

ТИОНАМИДЫ Ингибирование органификации йода
Тиамазол (Тирозол) (блокада синтеза T4 и T3)

Пропилтиоурацил Ингибирование конверсии T4 в T3

Препараты, ингибирующие эффект тиреоидных гормонов в периферических тканях

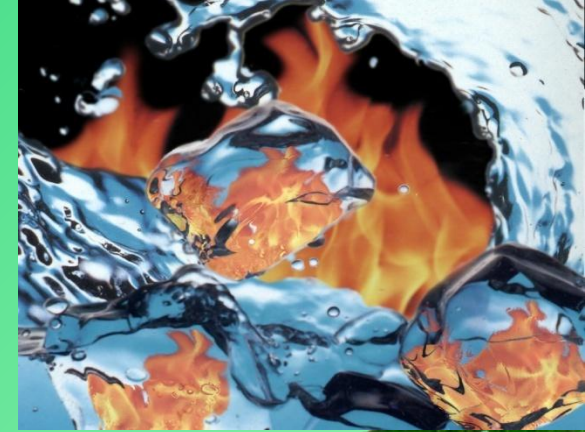
БЕТА- Ингибирование адренэргического
БЛОКАТОРЫ действия гормонов
Ингибирования конверсии T4 в T3

Тиреотоксикоз

Выявление у беременной женщины болезни Грейвса (диффузного токсического зоба) **не является показанием для прерывания беременности**, поскольку в настоящее время разработаны эффективные и безопасные меры консервативного лечения токсического зоба.



ТИРОЗОЛ



- * Впервые в России – уникальная дозировка 10 мг тиамазола в одной таблетке, оптимальная для начальной терапии тиреотоксикоза (ВМЕСТО 6 таблеток – 3!)
- * **Тирозол - тиамазол, соответствующий международным стандартам качества**
- * **Таблетки, покрытые оболочкой (в отличие от аналогов) – снижают частоту побочных реакций на ЖКТ**
- * **Беременность не является противопоказанием к применению при лечении диффузного токсического зоба (доказанное отсутствие тератогенных эффектов в рекомендуемых при беременности дозировках (10 мг) (в отличие от аналогов)**



Пропицил

- * 50 мг в одной таблетке
- * Терапевтическая доза от 200 мг

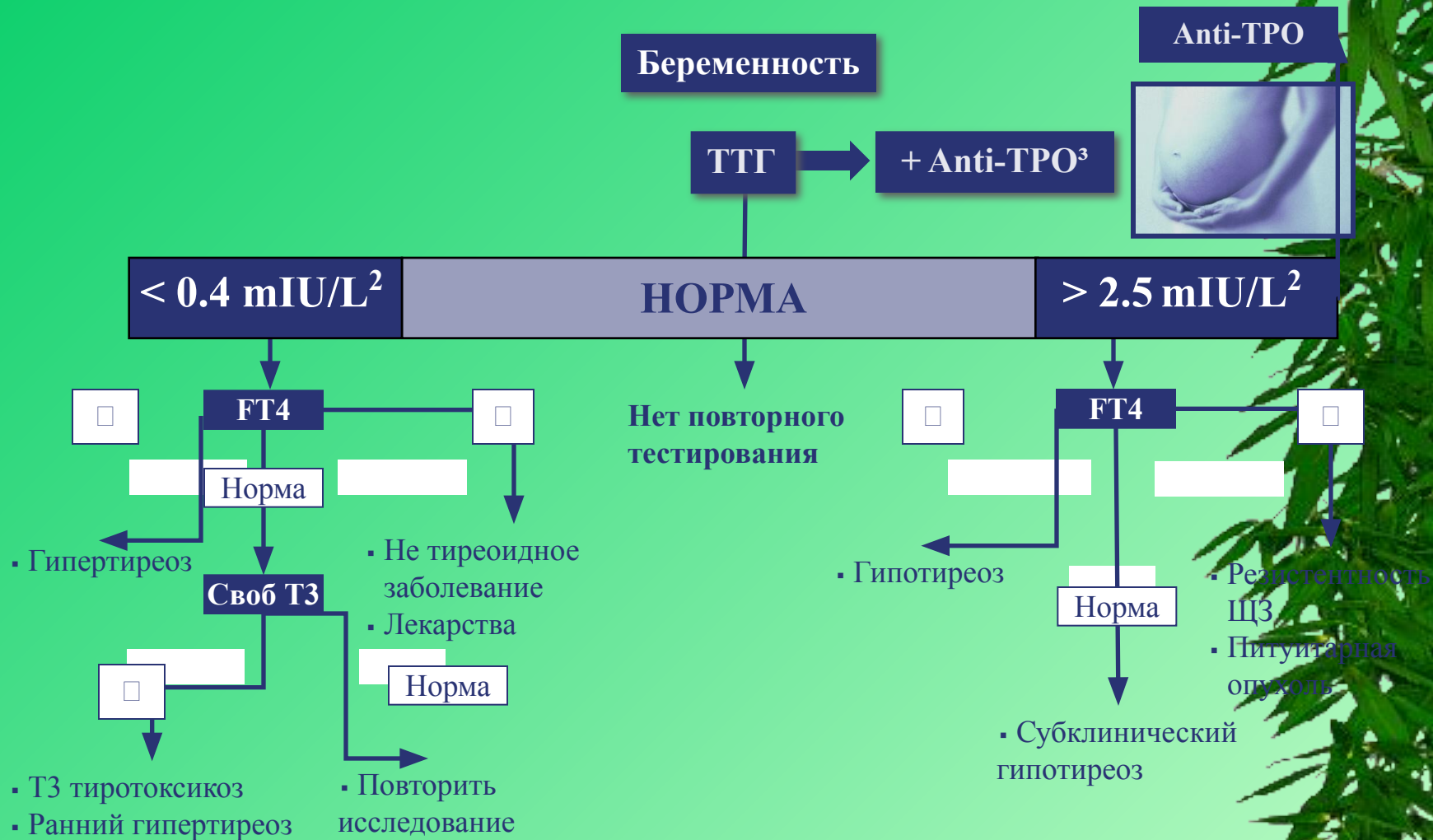


- * следует ежемесячно посещать эндокринолога.
- * необходимо ежемесячное измерение уровня св. Т4
- * препаратом выбора является ПТУ.
- * при тиреотоксикозе средней тяжести, впервые выявленном во время беременности, ПТУ назначается в дозе 200 мкг в день на 4 приема.
- * после снижения уровня св.Т4 до верхней границы нормы (как правило через 3-4 недели) доза ПТУ сразу снижается до поддерживающей (25-50 мг\сут).
- * добиваться нормализации уровня ТТГ и часто исследовать этот гормон нет необходимости.
- * назначение L-тироксина (схема «блокируй и замещай»), приводящее к увеличению потребности в тиреостатике, во время беременности не показано.
- * при чрезмерном снижении уровня св.Т4 (в нижний диапазон или ниже нормы) тиреостатик под ежемесячным контролем временно отменяется и при необходимости назначается вновь.
- * с увеличением срока беременности закономерно происходит уменьшение тяжести тиреотоксикоза и снижение потребности в тиреостатике, и у большинства женщин в третьем триместре последний, руководствуясь уровнем св.Т4, необходимо полностью отменить.
- * после родов (через 2-3 месяца), как правило развивается рецидив тиреотоксикоза, требующий назначения (увеличения) дозы тиреостатика.
- * при приеме малых доз ПТУ (порядка 100 мг\сут) грудное вскармливание безопасно для ребенка.
- * единственным показанием к оперативному лечению тиреотоксикоза у беременной является непереносимость тиреостатика. В этом случае, сразу же после удаления ЩЖ женщине назначается L-тироксин в дозе 2,3 мкг\кг в сутки

1. Как правило, необходимо сочетанное определение уровня **ТТГ** и **св.Т4**.
2. Определение уровня **сТ4(Т3)** и использование *низкочувствительных методов* определения уровня ТТГ во время беременности *не информативно*.
3. Уровень ТТГ в первой половине беременности в норме понижен у 20-30% женщин.
4. Уровни общих Т4 и Т3 в норме всегда повышены (примерно в 1,5 раза).
5. Уровень св.Т4 в первом триместре несколько повышен примерно у 2% беременных и 10% женщин с подавленным ТТГ.
6. На поздних сроках беременности в норме часто определяется *низконормальный* или даже *погранично сниженный* уровень св.Т4 при нормальном уровне ТТГ.
7. Для мониторинга терапии патологии ЩЖ, как правило, используется сочетанное определение уровня **св.Т4** и **ТТГ**, а в случае лечения у беременной тиреотоксикоза – одного только уровня св.Т4



Диагностика заболеваний ЩЗ – Алгоритм¹



¹ Adapted from: I. Jialal (editor). Handbook of Diagnostic Endocrinology; p.37; 2000. AACC Press (Washington, DC).

² NACB guidelines, 2002

³ AACE recommendation