

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГІПОТИРЕОЗУ ПРИ ВАГІТНОСТІ (огляд літератури та власні спостереження)

Тихонова Т. М., Барабаш Н. Є.

Пошта для листування: n.barabash@karazin.ua

Резюме. У статті наведений аналіз літературних відомостей щодо перебігу тиреоїдної патології, а саме, гіпотиреозу, при вагітності. Дана проблема є актуальною в сучасному світі, оскільки гіпотиреоз може бути причиною безпліддя або невиношування вагітності, причому не тільки маніфестний, а і субклінічний. Описані фізіологічні зміни, що відбуваються з боку щитоподібної залози (ЩЗ) при настанні вагітності, та звернуто увагу на ознаки, які хибно можуть бути розцінені як патологічні. Крім того, референтні значення гормональних тиреоїдних показників під час вагітності суттєво відрізняються від таких у невагітних осіб, що також слід враховувати в діагностиці відповідних порушень. Наведені літературні дані були проілюстровані двома клінічними випадками. Перша історія хвороби демонструє погіршення перебігу аутоімунного процесу внаслідок вагітності. Цікаво, що цей вплив носив відстрочений характер, тобто протягом вагітності компенсаторні механізми створювали належне забезпечення організму жінки та двох плодів тиреоїдними гормонами. В той же час, у періоді лактації відбулася виражена декомпенсація стану хворої, що проявлялося активацією аутоімунної агресії проти тиреоїдної тканини зі збільшенням титру антитиреоїдних антитіл, розвитком маніфестного гіпотиреозу та поглибленням структурних змін ЩЗ. Наголошено на необхідності подальшого спостереження породіль з аутоімунним тиреоїдитом, навіть якщо протягом усієї вагітності порушень функціонування ЩЗ зареєстровано не було. Другий клінічний випадок ілюструє важливість дотримання рекомендацій Європейської та Американської тиреоїдних асоціацій щодо рівня тиреотропного гормону (ТТГ) протягом вагітності. При плануванні першої вагітності цієї хворої лікар не звернув увагу на те, що рівень ТТГ, знаходячись у межах нормальних значень для невагітних осіб, не відповідав міжнародним рекомендаціям для планування вагітності та її першого триместру, що мало вкрай несприятливі наслідки у вигляді двох самовільних викиднів. Призначення же адекватної замісної гормональної терапії і ретельне спостереження за хворою як на етапі планування, так і протягом всієї вагітності, призвело до народження здорової дитини. Таким чином, дотримання принципів ведення та використання запропонованих схем лікування вагітних з патологією ЩЗ дозволить забезпечити нормальний перебіг вагітності та народження здорової дитини.

Ключові слова: гіпотиреоз, вагітність, невиношування вагітності, аутоімунний тиреоїдит, замісна гормональна терапія

Інформація про авторів

Тихонова Тетяна Михайлівна, д. мед. н., ст. наук. співроб., зав. кафедри внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022

e-mail: tmykhonova@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>
 Барабаш Надія Євгенівна, к. мед. н., доц. кафедри внутрішньої медицини, Харківський національний університет

імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022
 e-mail: n.barabash@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0001-9807-2683>

На сьогоднішній день в усьому світі спостерігається зростання кількості жінок з патологією репродуктивної сфери, що призводить до невиношування вагітності та безпліддя. Не останню сходинку серед причин таких проблем посідає патологія щитоподібної залози (ЩЗ).

Численними клінічними дослідженнями переконливо доведено, що тиреоїдні гормони, синтезуючись у достатній кількості, підтримують оптимальну продукцію пролактину, синтез моноамінів, активність жовтого тіла і, тим самим,

забезпечують нормальне функціонування статевих залоз, можливість настання вагітності та її фізіологічний перебіг аж до моменту пологів.

[1] Крім того, експериментальними роботами підтверджено наявність рецепторів до тиреотропного гормону (ТТГ) та трийодтироніну (Т3) в яєчниках, що визначає вірогідність прямого впливу дисфункції ЩЗ на стероїдогенез, овуляцію та функціонування жовтого тіла.

Порушення функції ЩЗ нерідко призводять до передчасного або пізнього статевого дозрівання, порушень менструального циклу, ановуляції, а

також патології плода та новонародженого. Навіть за наявності асимптоматичної гіпотироксинемії у жінок фертильного віку може спостерігатися безпліддя внаслідок неспроможності процесу овуляції або невиношування вагітності, пов'язане зі зниженням функціональної активності жовтого тіла. У свою чергу, стан репродуктивної системи також має великий вплив на ЩЗ, що підтверджується зміною функції залози під час вагітності, лактації, при доброякісних пухлинах та гіперпластичних процесах жіночих статевих органів. [2]

Перебіг вагітності супроводжується певними змінами у ЩЗ, а саме: збільшенням її в розмірі в йод-забезпечених регіонах на 10% та на 20%–40% в регіонах з йодним дефіцитом. [3]

У першій половині гестації ЩЗ плоду ще не функціонує. В цих умовах його розвиток в повній мірі залежить від тиреоїдних гормонів матері. Впродовж вагітності функція ЩЗ матері зростає внаслідок гіперсекреції хоріонічного гонадотропіну, підвищення продукції естрогенів, тироксин-зв'язуючого глобуліну, більш інтенсивного кровопостачання тканини ЩЗ та деякого збільшення її маси, а також зростання ниркового кровообігу та клубочкової фільтрації, що призводять до посилення екскреції йоду з сечею. При цьому продукція тироксину (Т4) і Т3 під час вагітності збільшується на 50 %, як і щоденна потреба в йоді. При дефіциті надходження йоду в організм жінки ці фізіологічні зміни підвищують ризик розвитку гіпотиреозу на пізніх термінах вагітності, незважаючи на нормальну функцію ЩЗ в першому триместрі гестації. [4, 5]

Таким чином, сама фізіологічна вагітність внаслідок зазначених гормональних зсувів може призвести до гіпотиреозу у жінок з обмеженими тиреоїдними резервами та у тих, що перебувають у стані навіть прихованого або помірного йодного дефіциту, а також стати причиною виникнення післяпологового гіпотиреозу у пацієнток з хронічним аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) (зобом Хашимото), що знаходилися в еутиреозі до зачаття. Виходячи з вищезазначеного, цілком виправданим є розгляд вагітності як стресового тесту для ЩЗ. З іншого боку, сама вагітність може впливати на перебіг тиреопатології, а наявні захворювання ЩЗ та їх лікування, у свою чергу,

впливати як на організм жінки та плин вагітності, так і на розвиток плоду. [6]

На підґрунті результатів клінічних досліджень натеper сформульовані основні уявлення про вплив патології ЩЗ на репродуктивне здоров'я жінки, принципи діагностики та лікування тиреопатології в період вагітності, які включають такі положення:

- вагітність є потужним фактором, що стимулює ЩЗ та, за певних умов, може набувати патологічного значення;

- для нормального розвитку плоду, перш за все, на ранніх етапах ембріогенезу, необхідний нормальний рівень тиреоїдних гормонів в крові матері;

- принципи діагностики та лікування захворювань ЩЗ у вагітних суттєво відрізняються від стандартних лікувально-діагностичних підходів;

- як гіпотиреоз, так і тиреотоксикоз можуть зумовити зниження фертильності у жінок і є факторами ризику порушень розвитку плода;

- вагітність може розвинути на тлі як гіпотиреозу, так і тиреотоксикозу.

Крім того, наголошено на істотних обмеженнях в показаннях щодо переривання вагітності у жінок з порушеннями функції ЩЗ та оперативного лікування патології ЩЗ під час вагітності. [7]

Для запобігання гіпердіагностики тиреоїдної патології з призначенням невиправданого лікування оцінка результатів обстеження вагітних повинна проводитися з урахуванням фізіологічних коливань вмісту тиреоїдних гормонів і чинників, що визначають їх рівень під час нормальної вагітності. Зокрема, підвищення естрогенів з перших тижнів вагітності призводить до збільшення вмісту тироксин-зв'язуючого глобуліну і, як наслідок, підвищенню загального пулу тиреоїдних гормонів. За таких умов рівні загального Т3 та загального Т4 в периферійній крові не можна розглядати в якості маркерів функціонального стану ЩЗ. Водночас, певних коливань в нормі зазнають і фракції вільних тиреоїдних гормонів, показники яких при цьому у більшості випадків залишаються в межах референтних значень. Ці зміни пов'язані, в першу чергу, з секрецією плацентарних гормонів. Так, хоріонічний гонадотропін, подібний за своєю структурою до ТТГ, надає стимулюючої дії ЩЗ,

що призводить в період піку його концентрації у першому триместрі до підвищення фракцій вільних тиреоїдних гормонів з поступовим їх зниженням у другому і третьому триместрах внаслідок збільшення об'єму циркулюючої плазми. Результатом зазначеного ефекту хоріонічного гонадотропіну на ЩЗ є також пригнічення секреції ТТГ, який визначається нижче референтного інтервалу для загальної популяції (найчастіше в першому триместрі вагітності).

У 10 % вагітних одночасно з низькими показниками ТТГ відзначається підвищена кількість вільного Т4. Подібні гормональні зрушення не є патологічними, але вимагають диференціації, насамперед, з захворюваннями, що супроводжуються тиреотоксикозом.

В плаценті активно здійснюються процеси дейодинації Т3 і Т4 з утворенням неактивних гормональних сполук, а саме: реверсивного трийодтироніну (rT3), 3,3'-дйодтироніну (Т2) та вільних атомів йоду. Останні проникають через плаценту та використовуються ЩЗ плода для синтезу власних тиреоїдних гормонів. Правильний розвиток плода забезпечує і тироксин матері, який також безперешкодно проникає через плаценту. Цілком логічно, що надолуження втрат тиреоїдних гормонів внаслідок їх трансплацентарного переносу та активних процесів дейодинації повинно бути забезпечено підвищенням функціональної активності ЩЗ вагітної зі збільшенням ендogenous синтезу тиреоїдних гормонів. Така функціональна напруга ЩЗ поєднується з виникненням або зростанням ступеня йодного дефіциту на тлі збільшення під час вагітності швидкості клубочкової фільтрації в нирках та, як наслідок, до прискореної екскреції йоду з сечею.

Зміни активності імунної системи при вагітності призводять до коливань титру антитиреоїдних антитіл, що необхідно враховувати при обстеженні вагітних з захворюваннями ЩЗ.

Стабільний еутиреоїдний стан протягом всієї вагітності забезпечує нормальне її виношування та правильний розвиток плода. Будь-які порушення функції ЩЗ супроводжуються, насамперед, загрозою викидня та передчасних пологів, а також розвитком інших ускладнень вагітності. [8]

В той же час, нормальний розвиток плода неможливий за умов наявності дистиреозу у вагітної. Це обумовлено, перш за все, тим, що закладка ЩЗ відбувається на 3-4-му тижні ембріонального розвитку практично одночасно із закладкою центральної нервової системи з нервової пластинки. При цьому процеси дендритного та аксонального зростання, а також синаптогенез, нейрональна міграція і мієлінізація не можуть адекватно розвиватися за відсутності достатньої кількості тиреоїдних гормонів. З урахуванням того, що секреція власних гормонів плода починається тільки з 15-го тижня гестації, цілком очевидна залежність його нормального розвитку від тиреоїдних гормонів матері протягом практично всієї першої половини вагітності.

Таким чином, дисфункція ЩЗ у вагітної може стати причиною порушень правильного формування центральної нервової системи, віддалених несприятливих психоневрологічних змін, а також інших вад розвитку плода.

Саме зі значною розповсюдженістю захворювань ЩЗ пов'язується доцільність визначення показників ТТГ та титрів антитиреоїдних антитіл всім жінкам дітородного віку. При плануванні вагітності цільовий рівень ТТГ встановлено не більше за 2,5 мМО / л, що значно нижче верхньої межі норми даного показника для невагітних осіб. Тому всім жінкам з гіпотиреозом, які отримують замісну терапію левотироксином, доза препарату повинна бути скоригована відповідним чином, а при виявленні субклінічного гіпотиреозу пропонується призначення левотироксину в дозі 25 - 50 мкг / добу до досягнення цільового значення ТТГ (до 2,5 мМО / л). [9,10]

Таким чином, при аналізі функції ЩЗ при фізіологічній вагітності слід звертати увагу на наступні параметри:

- можливість зниження ТТГ у першій половині вагітності у 20-30% жінок;
- встановлений верхній референтний рівень ТТГ під час вагітності 2,5 мОд / л;
- завжди підвищений вміст загальних Т4 і Т3 (приблизно в 1,5 рази), тому їх визначення під час вагітності малоінформативно;
- низьконормальний або навіть прикордонно знижений рівень вільного Т4 при нормальному

ТТГ, що часто визначається на пізніх термінах вагітності. [11]

Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (2011-2017 рр.) до нормальних (безпечних) рівнів ТТГ слід віднести: у першому триместрі – 0,1-2,5 мМО/л, у другому – 0,2-3,0 мМО/л та у третьому – 0,3-3,0 мМО/л. [12]

Серед чинників, що призводять до розвитку тиреопатології при вагітності, на даний час особлива увага приділяється йодному дефіциту. [13] Зазначене стало підставою для виділення, так званих, йододефіцитних захворювань, якими, за визначенням експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), позначаються всі патологічні стани, що розвиваються в популяції внаслідок йодного дефіциту з можливістю їх профілактики та лікування шляхом нормалізації споживання йоду. Рівень споживання йоду, який є необхідним субстратом для синтезу тиреоїдних гормонів ЩЗ, визначає поширеність та нозологічну структуру тиреопатології в популяції. В одних випадках нестача йоду під час вагітності пов'язана з неповноцінним харчуванням жінки, в інших - обумовлена ендемічним йододефіцитом. Під час вагітності, коли потреби організму жінки в йоді зростають, раніше достатні його кількості, що надходять з їжею і водою, можуть виявитися недостатніми. Найбільшу небезпеку для вагітної жінки та плоду представляє прихована нестача йоду, від якої більше страждає плід, що розвивається, ніж мати. Знижене надходження йоду під час вагітності призводить до хронічної стимуляції ЩЗ, відносної гіпотироксинемії та формування зобу як у матері, так і у плода. [14]

Поповнення дефіциту йоду з ранніх строків вагітності веде до корекції зазначених змін. Доведено, що навіть за умов легкого йодного дефіциту рівень вільного Т4 в I-ому триместрі вагітності виявляється на 10-15% нижче за такий у жінок, які отримують йодну профілактику. Згідно з даними низки дослідників, при обстеженні жінок без тиреоїдної патології наприкінці вагітності спостерігалися достовірно нижчі рівні ТТГ та вищі показники вільного Т4 у осіб, які отримували 150-200 мкг йодиду калію порівняно з тими, у яких йодна профілактика не проводилася. [15]

Як уже зазначалося, для адекватного розвитку плода продукція Т4 в першій половині вагітності

повинна збільшитися на 30-50%. Випадки, коли з різних причин показник Т4 у вагітної жінки не досягає належного для цього фізіологічного періоду рівня, але зберігається в межах норми для здорових поза вагітності, розцінюються як «відносна гестаційна гіпотироксинемія». При виявленні зазначеного стану пропонується проведення комбінованого лікування препаратами йоду та левотироксину за правилами лікування гіпотиреозу. У другому триместрі, коли небезпека пошкодження центральної нервової системи плода зменшується, левотироксин призначається лише за розвитку явної гіпотироксинемії. Слід зауважити необхідність припинення прийому левотироксину після пологів з подальшим обов'язковим контролем функції ЩЗ через 4-8 тижнів для виключення розвитку персистуючого гіпотиреозу. Водночас препарати йоду жінка повинна продовжувати приймати весь період лактації з метою адекватного забезпечення новонародженого йодом.

До групи ризику розвитку гестаційної гіпотироксинемії відносять вагітних з дифузним нетоксичним зобом та, відповідно до результатів клінічних досліджень, обґрунтовується необхідність контролю у них функції ЩЗ кожні 2 місяці протягом перших двох триместрів.

На сьогодні використовуються різні варіанти йодної профілактики. Найбільш ефективним методом, що рекомендований ВООЗ та іншими міжнародними організаціями, є масова (популяційна) йодна профілактика, яка полягає в йодуванні харчової солі. Оскільки вагітність є періодом найбільшого ризику формування найважчих йододефіцитних захворювань, вже на етапі планування вагітності жінкам доцільно призначення індивідуальної йодної профілактики фізіологічними дозами йоду (200 мкг / сут.), особливо в ендемічних регіонах. [12]

У 2-4% вагітних виявляється гіпотиреоз, при цьому у частини жінок захворювання вчасно не діагностується. З урахуванням відсутності в низці випадків явних клінічних проявів даної патології, несприятливого впливу на перебіг вагітності не тільки маніфестного, але і субклінічного гіпотиреозу, цілком доцільним є дослідження тиреоїдної функції при плануванні та/або встановленні вагітності в групах ризику, до яких відносяться:

- 1) жінки, які в анамнезі приймали левотироксин з будь-яких причин;
- 2) жінки з аутоімунними захворюваннями або сімейним анамнезом аутоімунних захворювань;
- 3) жінки з зобом;
- 4) жінки, які перенесли операції на ЩЗ або опромінення області шиї.

Маніфестний гіпотиреоз діагностується при підвищенні рівня ТТГ вище 2,5 мМО / л в першому триместрі гестації та вище 3 мМО / л у другому та третьому триместрах при зниженому рівні вільного Т4, а також при показнику ТТГ вище 10,0 мМО / л незалежно від вмісту вільного Т4. Субклінічний гіпотиреоз встановлюється, якщо рівень ТТГ знаходиться в межах 2,5 – 10,0 мМО / л при нормальному вмісті вільного Т4.

При виявленні гіпотиреозу, маніфестного або субклінічного, при плануванні та/або встановленні вагітності показано призначення відразу повної замісної дози левотироксину, а не поступове її підвищення, як це зазвичай прийнято у лікарській практиці. Така схема лікування дозволяє швидко нормалізувати рівень тироксину, який, проникаючи через плаценту, забезпечує нормальний розвиток плода. При цьому контроль компенсації здійснюється не за рівнем ТТГ, а за рівнем вільного Т4. Рівень ТТГ розцінюється як додатковий до рівня вільного Т4 параметр, що підтверджує компенсацію гіпотиреозу. Рішення ж про необхідність корекції дози левотироксину приймається також за рівнем вільного Т4. Цільовими значеннями при лікуванні гіпотиреозу є для ТТГ 0,5-2,5 мОД / л, а для вільного Т4 - верхня межа норми. Контроль вільного Т4 необхідно проводити через 2 тижні та повторно разом з ТТГ через 4 тижні після початку лікування. При нормальних показниках контроль в подальшому здійснюють кожні 2 місяці протягом перших двох триместрів. У третьому триместрі достатньо одноразового контролю рівня гормонів. Після пологів у жінок, яким діагноз гіпотиреозу був встановлений під час вагітності, питання про подальшу тактику лікування вирішується індивідуально. [16,17]

За наявності у жінки гіпотиреозу і проведенні замісної терапії на момент настання вагітності у зв'язку з фізіологічними змінами, що відбуваються в організмі, збільшується потреба в екзогенному левотироксині. Зазначене диктує необхідність частого контролю гормональних

показників у цієї когорти осіб. Ранній розвиток декомпенсації, починаючи з перших тижнів вагітності, вимагає, по-перше, планування вагітності у жінок з відомим діагнозом гіпотиреозу, а по-друге, контролю рівня гормонів відразу після настання вагітності. В подальшому контроль тиреоїдного статусу необхідно здійснювати 1 раз на 4 тижні протягом першого триместру, коли великий ризик розвитку гіпотироксинемії, далі 1 раз на 8 тижнів. Після пологів протягом 4-6 тижнів потреба в левотироксині зазвичай повертається до вихідної, але остаточне рішення про дозу препарату необхідно приймати з урахуванням результатів визначення тиреоїдних гормонів. [18, 19]

Ілюстрацією дещо відстроченого впливу вагітності на функцію ЩЗ є наступний клінічний випадок.

Хвора М., 25 років, звернулась до ендокринолога за направленням акушера-гінеколога у зв'язку з вагітністю 9 тижнів і необхідністю оцінки стану ЩЗ. Скарг не пред'являла.

З анамнезу відомо, що 3 роки тому при плановому обстеженні перед оперативним втручанням з приводу фіброаденоми правої молочної залози був діагностований АІТ без порушення функції (рівень антитіл до ТПО 350,7 МОд/мл, загальний об'єм ЩЗ за даними ультразвукового дослідження (УЗД) 17,4 см³). Лікування не отримувала, в подальшому до ендокринолога не зверталася.

Об'єктивно: шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору та вологості. Пацієнтка нормостенічної тілобудови, нормального харчування. Зріст 173 см, вага 60 кг, індекс маси тіла 20,0 кг/м². ЩЗ пальпаторно збільшена до І ступеня, щільно-еластичної консистенції, безболісна. Аускультативно над легеньми везикулярне дихання, частота дихальних рухів 14 за хвилину. Тони серця гучні, діяльність ритмічна, частота серцевих скорочень 76 за хвилину, артеріальний тиск 120/70 мм рт. ст. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги, безболісна. Стул регулярний, оформлений. Діурез біля 1,5 л за добу.

Результати лабораторно-інструментального обстеження свідчили про відсутність будь-яких патологічних зсувів у клінічних та біохімічних

показниках крові. При дослідженні тиреоїдного статусу залишався підвищеним титр антитіл до ТПО (273,4 МОд/мл), гормональні показники в межах референтних значень для вагітних (Т4 вільний – 17,49 пмоль/л, ТТГ – 1,55 мкМОд/мл). При УЗД ЩЗ об'єм правої частки 11,5 см³, об'єм лівої частки 10,0 см³, перешийок 4 мм. Паренхіма залози неоднорідна, ехогенність помірно дифузно понижена. Виявлені зміни свідчать про наявність у хворої АІТ, дифузного зобу І ступеня, еутиреозу на тлі вагітності 9 тижнів.

Пацієнтка знаходилась під спостереженням ендокринолога протягом усієї вагітності, порушень функції ЩЗ не реєструвалося. Вагітність завершилась пологами в терміні 38 тижнів, народилася доношена дівчинка – хлопчик вагою 2940 г та дівчинка вагою 3250 г.

Через 4 місяці після пологів хвора звернулася до ендокринолога зі скаргами на набряки, втомлюваність, складності зі зниженням ваги. При об'єктивному обстеженні звертають увагу набряки обличчя, відмітки зубів на язичку. Вага 74 кг, індекс маси тіла 24,75 кг/м². ЩЗ видно на око, пальпаторно збільшена до ІІ ступеня, щільної консистенції, безболісна. При гормонально-імунологічному обстеженні зареєстровано негативну динаміку титру антитіл до ТПО, який збільшився з 273,4 МОд/мл (у першому триместрі вагітності) до >1000 МОд/мл, а також різкий підйом рівня ТТГ (до 107 мкМОд/мл). Загальний об'єм ЩЗ за даними УЗД дещо збільшився (з 21,5 см³ до 25 см³), візуалізовано виражене зниження ехогенності, гетерогенність структури, гіперехогенна тяжистість, ділянки лімфоїдної інфільтрації. Виявлені зміни свідчили про поглиблення аутоімунних зрушень як з боку крові (у вигляді вкрай високого титру антитіл до ТПО), так і з боку структури ЩЗ. Хворій було встановлено діагноз: АІТ, дифузний зоб ІІ ступеня, гіпотиреоз вперше виявлений.

З огляду на рівень ТТГ та з урахуванням того, що хвора є матір'ю, яка годує немовлят груддю, їй було призначено одномоментно повну імовірну дозу левотироксину 100 мкг вранці натще. Через 6 тижнів хвора відмітила значне покращення самопочуття (появу енергії, відсутність набряків, деяке зменшення ваги, можливо, за рахунок сходження набряків) при зниженні рівня ТТГ 1,65 мкМОд/мл. Ще через півроку у зв'язку зі зниженням ТТГ до 0,575 мкМОд/мл доза левотироксину була зменшена до 75 мкг/добу. На

цьому фоні ТТГ підвищився лише до 1,0 мкМОд/мл. Враховуючи зазначене, було прийнято рішення про подальше зменшення дози препарату до 50 мкг/добу.

Даний клінічний випадок ілюструє вплив вагітності як потужного фактора погіршення перебігу аутоімунного процесу. При цьому протягом всієї вагітності компенсаторні механізми створювали належне забезпечення організму жінки та плодів тиреоїдними гормонами. Водночас, у періоді лактації відбулася виражена декомпенсація стану хворої, що проявлялося активацією аутоімунної агресії проти тиреоїдної тканини зі збільшенням титру антитіл до ТПО, розвитком маніфестного гіпотиреозу та поглибленням структурних змін ЩЗ за даними УЗД. Цікавим також виявляється той факт, що після завершення активного періоду лактації (рік після пологів) відбулося суттєве зниження потреби жінки в замісній гормональній терапії. Представлений клінічний випадок наголошує на необхідності подальшого спостереження жінок з АІТ, навіть якщо протягом усієї вагітності порушень функціонування ЩЗ зареєстровано не було.

Для ілюстрації важливості дотримання рекомендацій Європейської та Американської тиреоїдних асоціацій щодо рівня ТТГ протягом вагітності наводимо наступний клінічний випадок.

Хвора П., 27 років, самостійно звернулася до ендокринолога у зв'язку з виявленою вагітністю малого строку. Скарг не пред'являла.

З анамнезу відомо, що має патологію ЩЗ зі шкільних років (АІТ, дифузний зоб). У віці 16 років, зі слів хворої, в ЩЗ був виявлений вузол, короткостроково приймала L-тироксин 100 мкг (документального підтвердження немає). 3 роки тому при плануванні вагітності зверталася до ендокринолога. Тоді виявлявся активний аутоімунний процес у ЩЗ (підвищений рівень антитіл до тиреоглобуліну (ТГ) - 1327 МОд/мл та антитіл до ТПО - 485,7 МОд/мл) при відсутності порушень гормонального статусу (Т4 вільний – 1,05 нг/дл, Т3 вільний – 3,07 пг/мл, ТТГ – 3,25 мкМОд/мл). При УЗД загальний об'єм ЩЗ складав 17,6 см³, ехогенність помірно дифузно понижена, гетерогенна. Хворій був встановлений діагноз «АІТ, дифузний зоб І ступеня, еутиреоз» та надано заключення про відсутність протипоказань для вагітності з боку ЩЗ. В

подальшому протягом року у пацієнтки двічі наступала вагітність, яка закінчувалася самовільним перериванням в малому терміні (біля 5 тижнів), у зв'язку з чим хвора знову звернулася до ендокринолога. При обстеженні активність аутоімунного процесу знаходилася на тому ж рівні (підвищення антитіл до ТГ – 1346,7 МОд/мл та антитіл до ТПО – 555,5 МОд/мл), однак зареєстровані зсуви в гормональному статусі (Т4 вільний – 0,91 нг/дл, Т3 вільний – 2,64 пг/мл, ТТГ – 8,12 мкМОд/мл), які відповідали маніфестному гіпотиреозу (підвищений рівень ТТГ при зниженому Т4 вільному). При цьому дещо збільшився загальний об'єм ЩЗ за даними УЗД (20,2 см³) за рахунок обох часток. Хворій був встановлений діагноз «АІТ, дифузний зоб І ступеня, гіпотиреоз вперше виявлений» та призначений левотироксин в дозі 50 мкг. У зв'язку зі зниженням ТТГ до 0,507 мкМОд/мл доза препарату була зменшена до 25 мкг/добу, на фоні чого ТТГ визначався на рівні 2,44 мкМОд/мл, що відповідав рекомендованому для настання вагітності.

Через 4 місяці пацієнтка звернулася у зв'язку з нещодавно виявленою вагітністю, що настала на фоні прийому 25 мкг левотироксину. Відразу після позитивного тесту на вагітність хвора самостійно дослідила ТТГ (7,74 мкМОд/мл) та збільшила дозу замісної гормональної терапії до 50 мкг. Враховуючи відому збільшену потребу в левотироксині в першому триместрі вагітності лікарем одразу збільшена доза препарату до 75 мкг з рекомендацією контролю ТТГ через 4 тижні. При повторному дослідженні показника призначена доза левотироксину виявилася замалою (ТТГ 4,36 мкМОд/мл) та була збільшена до 100 мкг. Протягом деякого часу така доза гарно компенсувала тиреоїдний статус хворої (ТТГ 1,7 мкМОд/мл), проте згодом рівень гормону гіпофіза зменшився до 0,3 мкМОд/мл, що змусило повернутися до попередньої дози левотироксину 75 мкг, яка виявилася ідеальною аж до моменту пологів (ТТГ 2,02 мкМОд/мл, згодом 2,15 мкМОд/мл). В терміні вагітності 40 тижнів відбулись фізіологічні пологи, народилася доношена дівчинка вагою 3000 г. Місяць потому на фоні лактації показник ТТГ виявився подавленим (0,032 мкМОд/мл), з урахуванням чого доза левотироксину була зменшена до 50 мкг.

В даному випадку лікар при плануванні першої вагітності, нажаль, не звернув увагу на те, що рівень ТТГ, знаходячись у межах нормальних значень для невагітних осіб, не відповідав міжнародним рекомендаціям для планування вагітності та її першого триместру, що мало вкрай несприятливі наслідки у вигляді двох самовільних викиднів. Призначення же адекватної замісної гормональної терапії і ретельне спостереження за хворою протягом періоду планування та всієї вагітності призвело до народження здорової дитини.

Таким чином, дотримання принципів ведення та використання запропонованих схем лікування вагітних з патологією ЩЗ дозволить забезпечити нормальний перебіг вагітності та народження здорової дитини.

Список літератури

1. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Sep;59(3):282-8. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2003.01822.x.
2. Жарких АВ, Сюсюка ВГ, Плотник ВА. Беременность и экстрагенитальная патология: Учебное пособие для студентов высших медицинских учебных заведений III-IV уровней аккредитации и врачей – интернов. Запорожье; 2014. С. 42-3. URL: http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/1124/1/%2114Berem_i_jekst_pat.pdf.
3. Олійник ВА. Патологія щитовидної залози в Україні (епідеміологія та регіональні особливості). *Журнал практ. лікаря*. 2001;2:5-7.
4. Аликенова ЛЗ, Еспенбетова МЖ, Амренова КШ, Амангельдинова СБ. Особенности функции щитовидной железы во время беременности: обзор литературы. *Наука и Здравоохранение*. 2015;1:13-21. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-funktsii-schitovidnoy-zhelezy-vo-vremya-beremennosti-obzor-literatury/viewer>.
5. Паньків ВІ. Практична Тиреоїдологія. Донецьк: Видавель Заславський О.Ю.; 2011. С. 117-174.
6. Никонова ЛВ, Давыдчик ЭВ, Тишковский СВ, Гадомская ВИ. Заболевания щитовидной железы и беременность. Часть I. Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, тиреотоксикоз при беременности: современные принципы диагностики и лечения. *Журнал Гродненского гос. мед. унив.* 2016;1:82-87. URL: elibrary.grsmu.by/handle/files/54.
7. Корень ТА, Забаровская ЗВ, Барсуков АН, Кондратович ВА, Минайлов ТИ. Узловая патология щитовидной железы и беременность: Метод. рекомендации. Минск: БГМУ; 2004. 22 с. URL: http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/8500/Uzlovaya_patolog.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
8. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, 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;96:3234-41. DOI: 10.1210/jc.2011-0274.

9. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2012 Jul;1(2):55-71. DOI: 10.1159/000339444.

10. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014 Jun;3(2):76-94. DOI: 10.1159/000362597.

11. Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol* 2012;166:49-54. DOI: 10.1530/EJE-11-0729.

12. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017 Mar;27(3):315-89. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.7

13. Лузанчук ІА, Кравченко ВІ, Медведєв БК, Постол СВ Йодне забезпечення та стан йодної профілактики серед вагітних. *Ендокринологія.* 2016;21(1):38-44. URL: file:///C:/Users/D36B~1/AppData/Local/Temp/115-%D0%A2%D0%B5%D0%BA%D1%81%D1%82%20%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%82%D1%96-191-1-10-20190306-1.pdf

14. Moreno-Reyes R, Glinoeer 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;98:3694-701. DOI: 10.1210/jc.2013-2149.

15. Фадеев ВВ. Йоддефицитные заболевания и беременность. *Гинекология.* 2003;5(4):17-24.

16. Лікування захворювань щитоподібної залози протягом вагітності та після пологів: Керівництво ендокринологічного товариства 2007. Ліки України. 2008;4(120):64-6. URL: http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2008-05-21/64-66.pdf

17. De Groot L, Abelovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543-65. DOI: 10.1210/jc.2011-2803.

18. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul;95(7):3234-41. DOI: 10.1210/jc.2010-0013.

19. Фадеев ВВ. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности 2017 года. *Клин. и эксперимент. тиреоидология.* 2018;14(3):128-139. URL: <https://doi.org/10.14341/ket9794>

References

1. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Sep;59(3):282-8. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2003.01822.x.

2. Zharkikh AV, Syusyuka VG, Plotnik VA. Beremennost` i ekstragenitalnaya patologiya: Uchebnoe posobie dlya studentov vysshikh mediczinskikh uchebnykh zavedenij III-IV urovnej akkredaczii i vrachej – internov. Zaporozhe; 2014. P. 42-3. URL: http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/1124/1/2114Berem_i_jekst_pat.pdf.

3. Oli`jnik VA. Patologiya shhitovidnoyi zalozi v Ukrayini (epidemiologiya ta regionalni osoblivosti). *Zhurnal prakt. likarya.* 2001;2:5-7.

4. Alikonova LZ, Espenbetova MZh, Amrenova KSh, Amangeldinova SB. Osobennosti funkczii shhitovidnoj zhelezy vo vremya beremennosti: obzor literatury. *Nauka i Zdravookhranenie.* 2015;1:13-21. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-funktsii-schitovidnoy-zhelezy-vo-vremya-beremennosti-obzor-literatury/viewer>.

5. Pankiv VI. Praktichna Tireoyidologiya. Doneczk: Vidavecz Zaslavskij O.Yu.; 2011. P. 117-74.

6. Nikonova LV, Davydchik E`V, Tishkovskij SV, Gadomskaia VI. Zabolevaniya shhitovidnoj zhelezy i beremennost. Chast I. Autoimmunnyj tireoidit, gipotireoz, tireotoksikoz pri beremennosti: sovremennye principy diagnostiki i lecheniya. *Zhurnal Grodnenskogo gos. med. univ.* 2016;1:82-87. URL: elib.grsmu.by/handle/files/54.

7. Koren TA, Zabarovskaya ZV, Barsukov AN, Kondratovich VA, Minajlov TI. Uzlovaya patologiya shhitovidnoj zhelezy i beremennost: Metod. rekomendaczii. Minsk: BGMU; 2004. 22 p. URL: http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/8500/Uzlovaya_patolog.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

8. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, 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;96:3234-41. DOI: 10.1210/jc.2011-0274.

9. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2012 Jul;1(2):55-71. DOI: 10.1159/000339444.

10. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014 Jun;3(2):76-94. DOI: 10.1159/000362597.

11. Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol* 2012;166:49-54. DOI: 10.1530/EJE-11-0729.

12. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum.

- Thyroid. 2017 Mar;27(3):315-89. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.7
13. Luzanchuk IA, Kravchenko VI, Medvyedyev BK, Postol SV Jodne zabezpechennya ta stan jodnoyi profilaktiki sered vagitnikh. Endokrinologiya. 2016;21(1):38-44. URL: file:///C:/Users/D36B~1/AppData/Local/Temp/115-%D0%A2%D0%B5%D0%BA%D1%81%D1%82%20%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%82%D1%96-191-1-10-20190306-1.pdf
14. Moreno-Reyes R, Glinoe 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;98:3694-701. DOI: 10.1210/jc.2013-2149.
15. Fadeev VV. Joddeficizitnye zabolevaniya i beremennost. Ginekologiya. 2003;5(4):17-24.
16. Likuvannya zakhvoryuvan shhitopodibnoyi zalozi protyagom vagitnosti ta pislya pologiv: Kerivnicztvo endokrinologichnogo tovaristva 2007. Liki Ukrayini. 2008;4(120):64-6. URL: http://www.health-medic.com/articles/liki_ukr/2008-05-21/64-66.pdf
17. De Groot L, Abelowich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:2543-65. DOI: 10.1210/jc.2011-2803.
18. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jul;95(7):3234-41. DOI: 10.1210/jc.2010-0013.
19. Fadeev VV. Po materialam klinicheskikh rekomendacij Amerikanskoj tireoidnoj asociacii po diagnostike i lecheniyu zabolevanij shhitovidnoj zhelezy vo vremya beremennosti 2017 goda. Klin. i eksperiment. tireoidologiya. 2018;14(3):128-139. URL: <https://doi.org/10.14341/ket9794>

PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF HYPOTHYROIDISM DURING PREGNANCY

Tykhonova Tetiana, Barabash Nadiya

Mail for correspondence: n.barabash@karazin.ua

Summary. *The article presents an analysis of resources about the course of thyroid pathology, specifically hypothyroidism, during pregnancy. This problem is of current interest, because hypothyroidism can cause infertility or miscarriage. This applies not only to overt but also to the subclinical one. The physiological changes that occur in the thyroid gland during pregnancy are described. Attention is drawn to the signs that can be mistaken for pathological. In addition, the reference values of hormonal thyroid parameters during pregnancy differ significantly from those in non-pregnant women. This should also be taken into account in the diagnosis of appropriate disorders. The presented resources data are illustrated by two clinical cases. The first case history demonstrates the deterioration of the autoimmune process on the background of the pregnancy. Interesting is the fact that this effect was delayed, ie during pregnancy, compensatory mechanisms created a proper supply of the body of a woman and two fetuses with thyroid hormones. At the same time, during lactation period there was a pronounced decompensation of the patient's condition, which was manifested by activation of autoimmune aggression against thyroid tissue with increasing titer of antithyroid antibodies, the development of overt hypothyroidism and deepening structural changes in the thyroid gland. The need for further follow-up of postpartum women with autoimmune thyroiditis is emphasized, even if no thyroid dysfunction has been reported throughout pregnancy. The second clinical case illustrates the importance of following the recommendations of the European and American thyroid associations regarding the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) during pregnancy. When planning the first pregnancy of this patient, the doctor did not pay attention to the fact that TSH level, being within normal values for non-pregnant women, did not meet international guidelines for planning a pregnancy and its first trimester. This had extremely adverse consequences in the form of two miscarriages. The prescription of an appropriate hormone replacement therapy and careful monitoring of the patient both at the planning stage and throughout the pregnancy, led to the birth of a healthy baby. Thus, compliance with the principles of management and use of the proposed treatment regimens for pregnant women with thyroid pathology will ensure the normal course of pregnancy and the birth of a healthy child.*

Key words: hypothyroidism, pregnancy, miscarriage, autoimmune thyroiditis, hormone replacement therapy

Information about author

Tykhonova Tetiana, MD, PhD, Senior Researcher Head of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 6, Kharkov, Ukraine, 61022

e-mail: tmytkhonova@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>
 Barabash Nadiya, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National

University, Svobody sq., 6, Kharkov, Ukraine, 61022
 e-mail: n.barabash@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0001-9807-268>

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГИПОТЕРИОЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Тихонова Т. Н., Барабаш Н. Е.

Почта для переписки: n.barabash@karazin.ua

Резюме. В статье приведен анализ литературных данных о течении тиреотропной патологии, а именно, гипотиреоза, при беременности. Данная проблема является актуальной в современном мире, поскольку гипотиреоз может выступать причиной бесплодия или невынашивания беременности, причем не только манифестный, а и субклинический. Описаны физиологические изменения со стороны щитовидной железы (ЩЖ) при наступлении беременности и обращено внимание на признаки, которые ошибочно могут быть расценены как патологические. В диагностике соответствующих нарушений также следует учитывать, что референтные значения гормональных тиреотропных показателей во время беременности существенно отличаются от таковых у небеременных лиц. Приведенные литературные данные были проиллюстрированы двумя клиническими случаями. Первая история болезни демонстрирует ухудшение течения аутоиммунного процесса на фоне беременности. Интересно, что это влияние носило отсроченный характер, то есть в течение беременности компенсаторные механизмы создавали надлежащее обеспечение организма женщины и двух плодов тиреотропными гормонами. В то же время, в период лактации произошла выраженная декомпенсация состояния больной, что проявлялось активацией аутоиммунной агрессии против тиреотропной ткани с увеличением титра антитиреотропных антител, развитием манифестного гипотиреоза и углублением структурных изменений ЩЖ. В связи с этим акцентировано внимание на необходимости дальнейшего наблюдения рожениц с аутоиммунным тиреотропным, даже если в течение всей беременности нарушений функционирования ЩЖ зарегистрировано не было. Второй клинический случай иллюстрирует важность соблюдения рекомендаций Европейской и Американской тиреотропных ассоциаций по уровню тиреотропного гормона (ТТГ) во время беременности. При планировании первой беременности данной больной врач не обратил внимание на то, что уровень ТТГ, находясь в пределах нормальных значений для небеременных лиц, не отвечал международным рекомендациям для планирования беременности и ее первого триместра, что имело крайне неблагоприятные последствия в виде двух самопроизвольных выкидышей. Назначение же адекватной заместительной гормональной терапии и тщательное наблюдение за больной как на этапе планирования, так и в течение всей беременности, привело к рождению здорового ребенка. Таким образом, соблюдение принципов ведения и использования предложенных схем лечения беременных с патологией ЩЖ позволит обеспечить нормальное течение беременности и рождение здорового ребенка.

Ключевые слова: гипотиреоз, беременность, невынашивание беременности, аутоиммунный тиреотропный, заместительная гормональная терапия

Информация об авторах

Тихонова Татьяна Михайловна, д. мед. н., ст. науч. сотр. зав. кафедрой внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022

e-mail: tmtkykhonova@karazin.ua

<https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>

Барабаш Надежда Евгеньевна, к. мед. н., доц. кафедры внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина,

пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022

e-mail: n.barabash@karazin.ua]

<https://orcid.org/0000-0001-9807-2683>

Отримано: 03.01.2021 р.

Прийнято до друку: 22.01.2021 р

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Конфликт интересов: отсутствует.