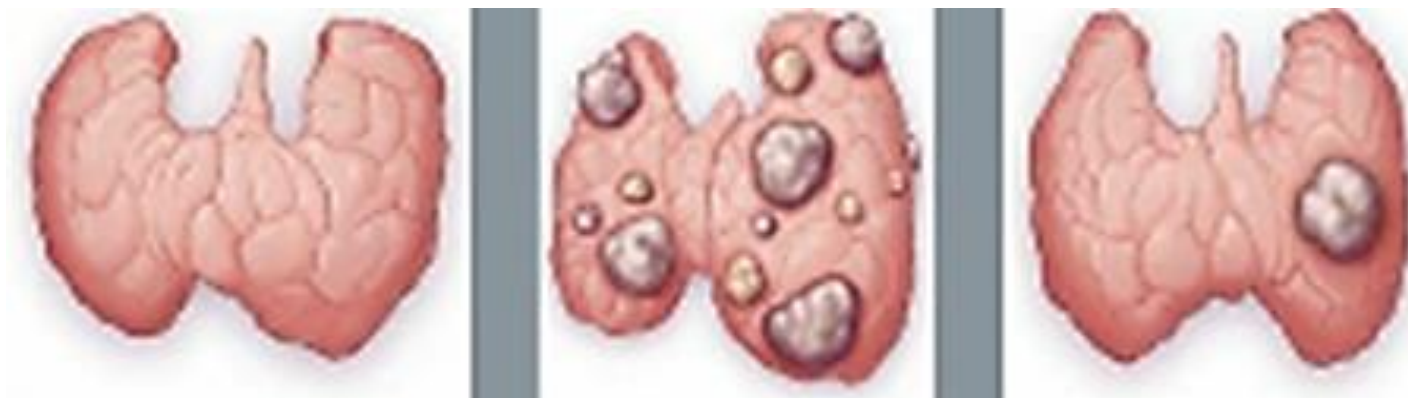


# UP DATE ESE 2020: ГИПЕРТИРЕОИДИЗМ И БЕРЕМЕННОСТЬ СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПЕРТИРЕОИДИЗМ

---

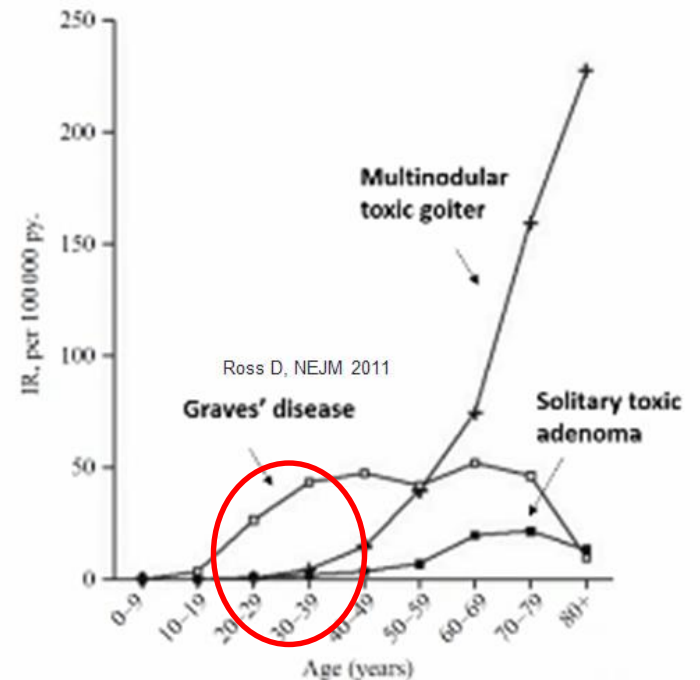
Т.Мохорт



# 1. ГИПЕРТИРЕОИДИЗМ И БЕРЕМЕННОСТЬ

- ГЕСТАЦИОННЫЙ ТИРЕТОКСИКОЗ
- БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА
- СОЛИТАРНАЯ ТОКСИЧЕСКАЯ АДЕНОМА
- МНОГОУЗЛОВОЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Ross D, NEJM 2011

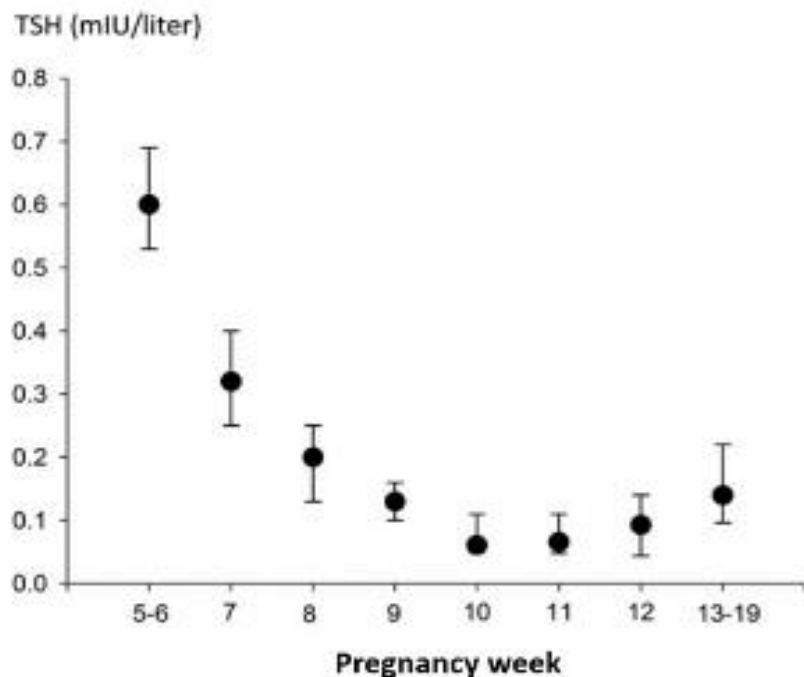


Carlé A et al, Eur J Endocrinol, 2011.

# Ранняя беременность: избыток хГЧ

## Динамика ТТГ

Lower reference limit (2.5 percentile (95% CI))



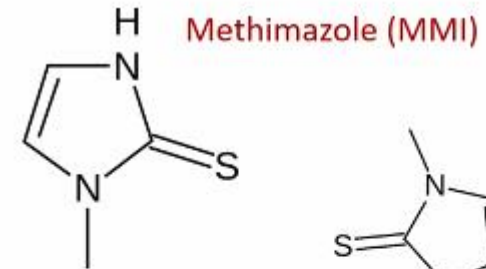
Andersen SL et al, J Clin Endocrinol Metab, 2016.

Гестационный гипертиреозидизм	Б-нь Грейвса
АТ рТТГ (-)	АТ рТТГ (+)
↓ Т3\Т4	↑ Т3/Т4
Рвота беременных, многоплодная беременность	Глазные симптомы, зоб
Отсутствие с-мов перед беременностью	Семейный анамнез АИЗ
Не нуждается в АТТ	Необходимость АТТ
самокупируемость	непредсказуемость

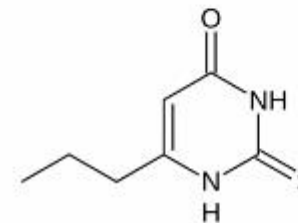
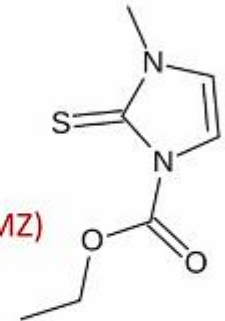
# Болезнь Грейвса нуждается в лечении

- Общие побочные эффекты
- кожные реакции
- Редкие побочные эффекты
- агранулоцитоз, печеночная недостаточность

Burch HB, Cooper DS JCEM, 2018

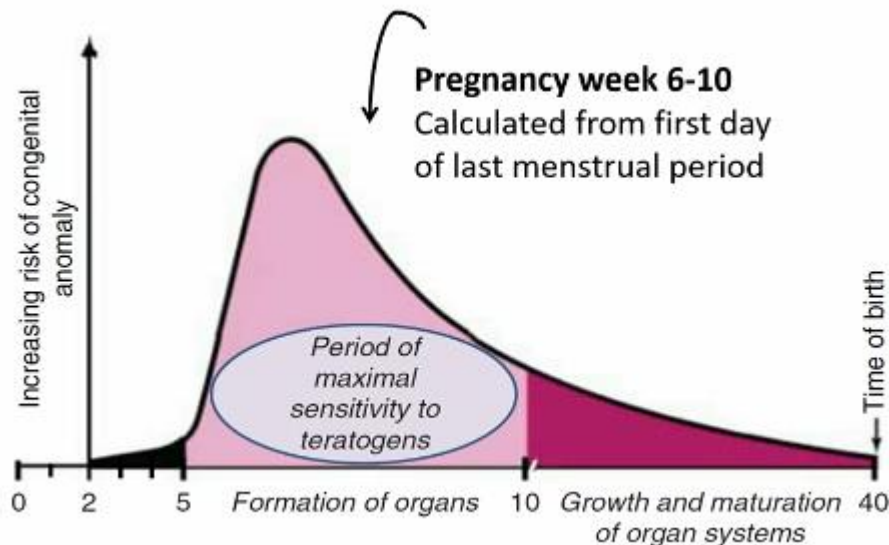


Carbimazole (CMZ)



Propylthiouracil (PTU)

## Тератогенный период



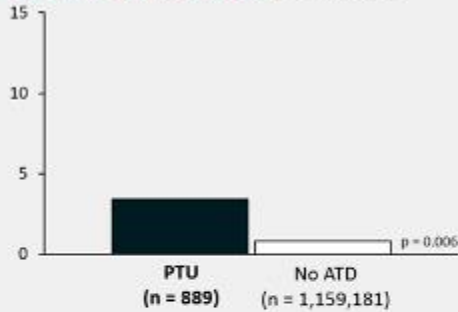
- Распространенность врожденных дефектов
- При рождении 3%
- В 2-х летнем возрасте – 6%

Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG The developing human: Clin Oriented Embriology, 9th ed. Saunders/Elsevier, 2013, 471-501

Lauberg P, Andersen SL Eur J Endocrinol, 2014

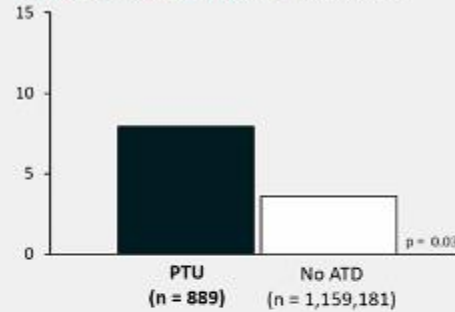
# Пропилурацил и дефекты плода

Face and neck malformations/1000 children



Andersen SL et al, J Clin Endocrinol Metab, 2019.

Urinary system malformations/1000 children



Andersen SL et al, J Clin Endocrinol Metab, 2019.

**DANISH STUDY**  
 Большая длительность  
 ММЗ: увеличение риска  
 врожденных дефектов

Lauberg P, Andersen SL Eur J Endocrinol, 2014

Seo et al. Antithyroid drugs and congenital malformations. A nationwide Korean Cohort Study. Annals of Internal Medicine, 2018.

Urinary system  
 Genital organs  
 Musculoskeletal system



Thyroid Res, 2020.

## Перевод с ММЗ на ПУ

Author	Year	Country	Data source	Exposed (n) <sup>a</sup>	Outcome in non-exposed (%)	Outcome in exposed (%)	Association <sup>b</sup>
Korelitz et al.	2013	United States	Health insurance database	126	5.9	11.1	Yes
Andersen et al.	2013	Denmark	Nationwide prescription register	159	5.7	10.1	Yes
Lo et al.	2015	United States	Health insurance database	49	4.4	4.1	No
Andersen et al.	2017	Sweden	Nationwide prescription register	66	8.0	6.1	No
Seo et al.	2018	Korea	Health insurance database	1840	5.9	8.0	Yes
Andersen et al.	2019	Denmark	Nationwide prescription register	255	6.7	7.8	No

<sup>a</sup>Number of children exposed to both Methimazole and Propylthiouracil in the early pregnancy

<sup>b</sup>Indicates whether an association between exposure to both Methimazole and Propylthiouracil and birth defects was observed

# Clinical guidance, 2016-2018

**PTU is preferred** for the treatment of hyperthyroidism in early pregnancy

## Preconception counseling

Consider **shifting to PTU**  
Consider **definitive therapy**

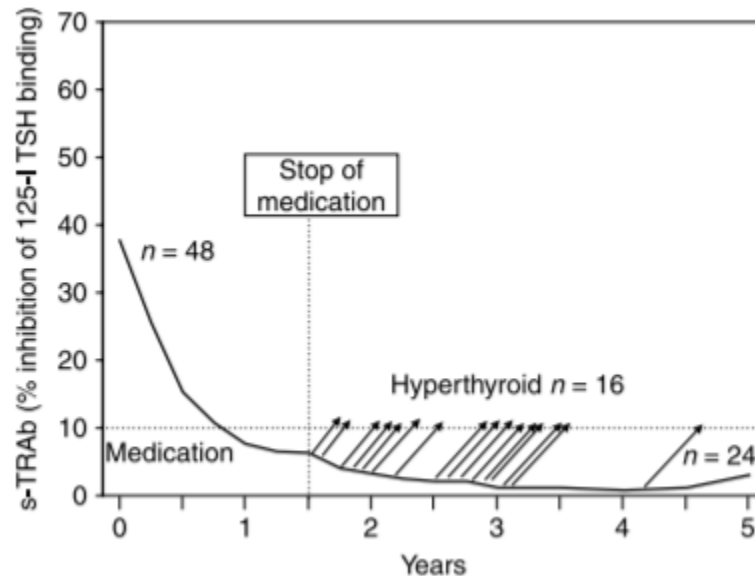
## Early pregnancy detection

Consider **shifting to PTU**  
Consider **ATD withdrawal**

Recommendation: weak, evidence: low-quality

2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis.  
2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum.  
2018 European Thyroid Association Guideline for the management of Graves' hyperthyroidism.

**Отмена АТТ в  
тератогенный  
период???**  
**часто ремиссия**  
**Рецидив часто через 1-  
2 мес. после отмены**  
**при АТ ТТГ (-)**



P Laurberg and others EUR J ENDOCRINOL (2008)

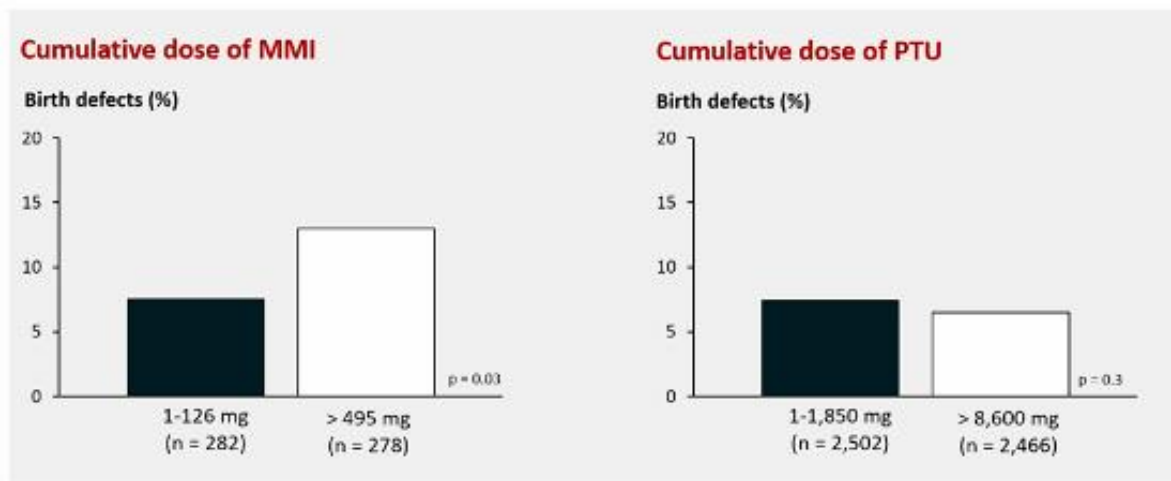


# Доза АТТ и дефекты при рождении

## MMI treatment

Author	Year	Country	Data source	Exposed (n) <sup>a</sup>	Dose definition	Association <sup>b</sup>
Momotani et al.	1984	Japan	Medical records	243	Cumulative dose (range: 10–1680 mg) Daily dose (categories: 5, 10, 15, 20, and $\geq 30$ mg)	No
Yoshihara et al.	2012	Japan	Medical records	1231	Daily dose (mean: 5 mg/day, standard deviation: 8.1 mg)	No
Seo et al.	2018	Korea	Nationwide registers	1120	Cumulative dose (categories: 1–126, 127–260, 261–495, and $> 495$ mg)	Yes

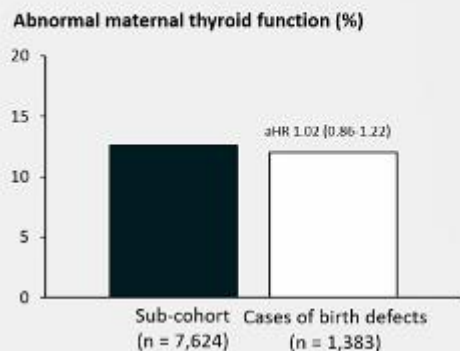
Andersen SL, Andersen S Thyroid Res 2020



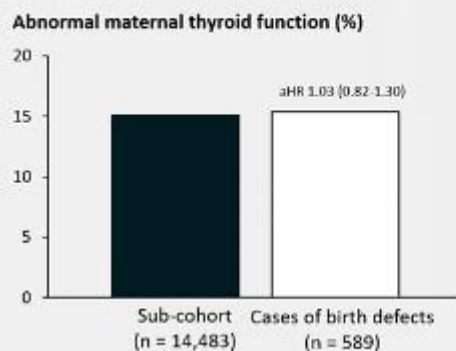
Seo et al, Annals of Internal Medicine, 2018.

# Материнская функция ЩЖ и врожденные дефекты

**Danish National Birth Cohort (1997-2003)**  
Case-cohort study



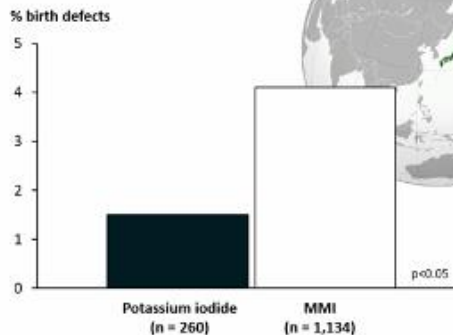
**North Denmark Region Pregnancy Cohort (2011-2015)**  
Cohort study



Andersen SL et al JCEM, 2019

- Альтернативы:
- KI
- Холестирамин?
- Перхлорат калия?
- др....?

## Potassium iodide?



Escape from antithyroid effect?  
10% in the Japanese cohort

Yoshihara A et al. Thyroid, 2015; Thyroid, 2020.

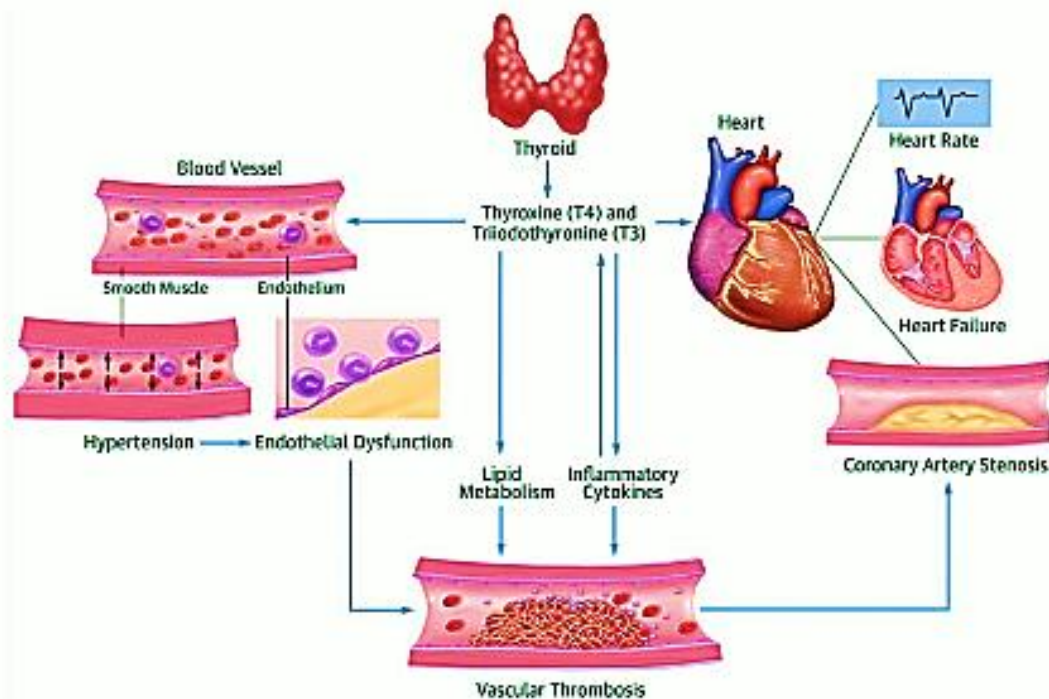
Cholestyramine?

Perchlorate?

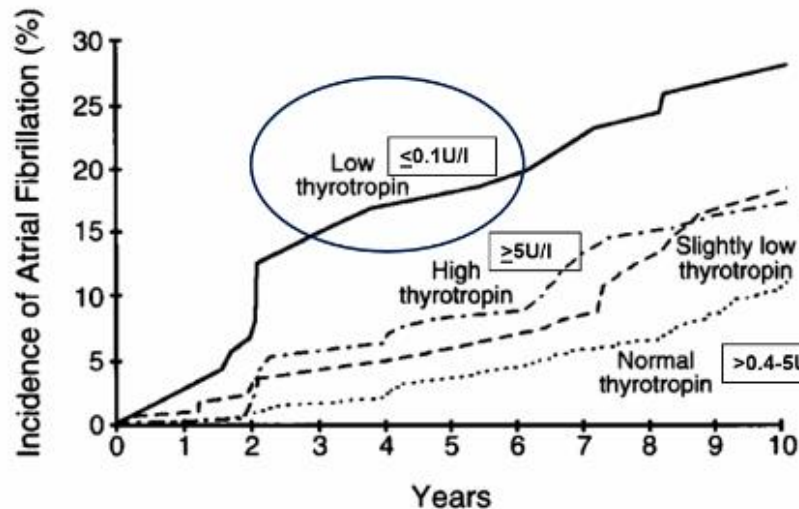
Other and new targets?



## 2. СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПЕРТИРЕОИДИЗМ: КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ



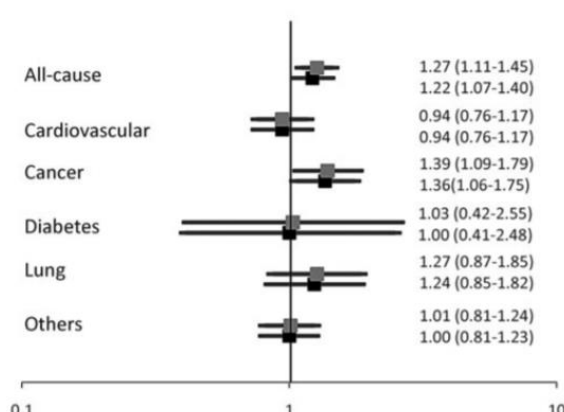
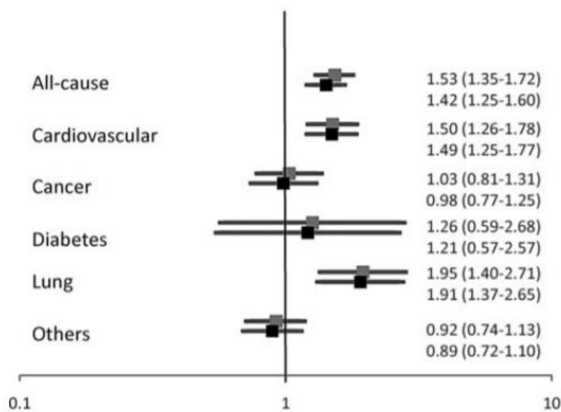
# Риск фибрилляций



Sawin 1994 NEJM

Graves' disease

Toxic nodular goiter



Brandt< Thyroid 2013

■ Hazard ratio, unadjusted  
 ■ Hazard ratio, adjusted for co-morbidity prior to the diagnosis of hyperthyroidism, age and sex

- Впервые выявленные фибрилляции – 13%
- **Биохимический гипертиреозидизм**
- Общая популяция – ФП 1%
- Пациенты с гипертиреозидизмом -10-15%

Протромботический статус

Фибриноген повышен  
 Фактор X повышен  
 Фактор Фон Виллебранда } тромбогенез

Franchini Clin Appl Tromb\Hem 2011

**Смертность кардиоваскулярная повышается на 20%**

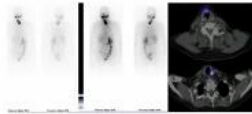
Brandt, EJE; 2011

# Рак ЩЖ: краеугольные камни лечения

Surgery



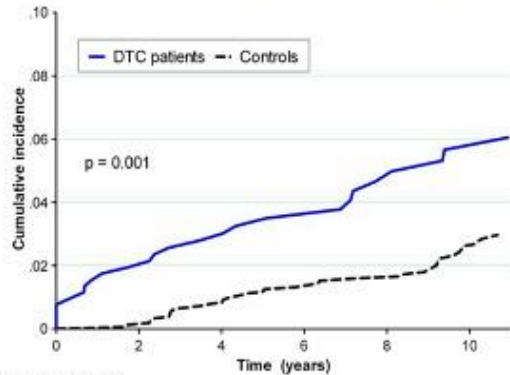
I131 ablation



TSH suppression



Adult Differentiated Thyroid Cancer  
=> Atrial Fibrillation ↑



Cumulative incidence AF		Time (years)				
	0	2	4	6	8	10
DTC	0	.020	.028	.035	.047	.057
Controls	0	.001	.008	.013	.016	.028
Number at risk		Time (years)				
	0	2	4	6	8	10
DTC	518	484	434	375	317	279
Controls	1583	1536	1499	1451	1515	1280

Klein Hesselink 2015 JCEM

TABLE 15. THYROTROPIN TARGETS FOR LONG-TERM THYROID HORMONE THERAPY

Increasing Risk of TSH Suppression	Excellent	Indeterminate	Biochemical Incomplete	Structural Incomplete
не известный риск				
менопауза				
тахикардия				
остеопения				
Возраст > 60				
Остеопороз				
Мерцание предсерд.				

  No suppression. TSH target 0.5\*-2.0 mU/L  
  Mild suppression. TSH target 0.1-0.5\* mU/L  
  Moderate or Complete suppression. TSH target <0.1 mU/L

\* 0.5 mU/L represents the lower limit of the reference range for the TSH assay which can be 0.3-0.5 mU/L depending on the specific assay

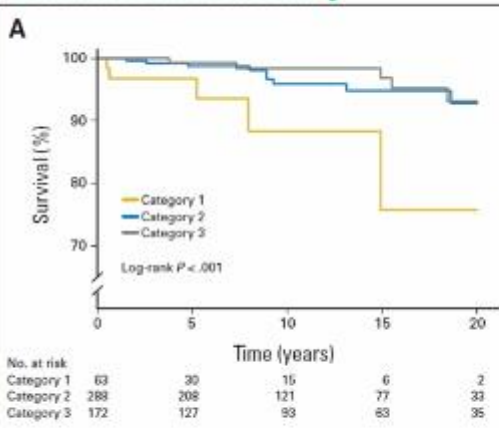
\*\* TSH target for patients with a biochemical incomplete response can be quite different based on original ATA risk, Tg level, Tg trend over time and risk of TSH suppression

HAUGEN ET AL. Thyroid 2016

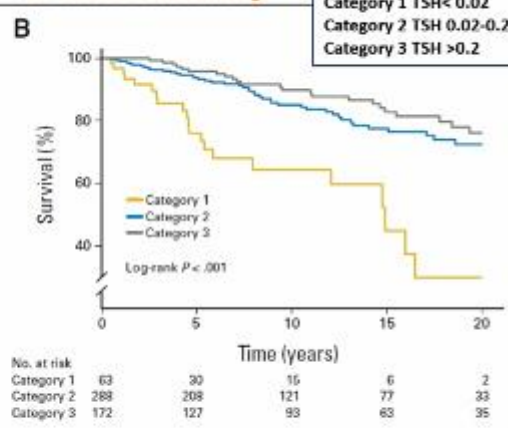
**Диастолическая дисфункция ---- СН**  
**Фибрилляция предсердий ---- инсульт**  
**Повышение массы ЛЖ ---- инфаркт миокарда**

# Выживание в зависимости от уровня ТТГ

## Cardiovascular mortality



## All-cause mortality



Category 1 TSH < 0.02  
Category 2 TSH 0.02-0.2  
Category 3 TSH > 0.2

- Развитие КВ заболеваний
- 6,9% через 10 лет
- 9,7% через 10-20 лет
- 19,1% более 20 лет

Fig 3. Kaplan-Meier survival curves for (A) cardiovascular mortality and (B) all-cause mortality for patients with differentiated thyroid carcinoma, by thyroid-stimulating hormone (TSH; also known as thyrotropin) category. TSH category 1, geometric mean TSH < 0.02 mIU/L; category 2, geometric mean TSH 0.02 to 0.2 mIU/L; and category 3, geometric mean TSH > 0.2 mIU/L.

university medical

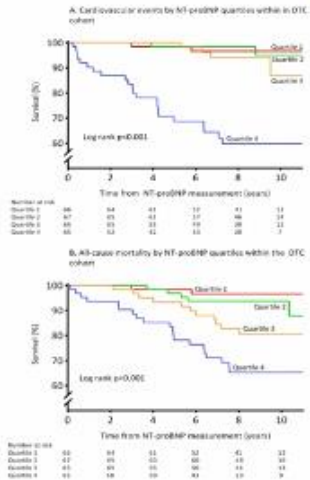
Klein Hesselink JCO 2013

Schultz Head Neck 2003

**Факторы риска**  
 Возраст окружность талии  
 Диастолическая  
 дисфункция  
 Klein Hesselink Thyroid 2017

# Дифференцированный рак: ВЫЖИВАНИЕ

## NT- proBNP



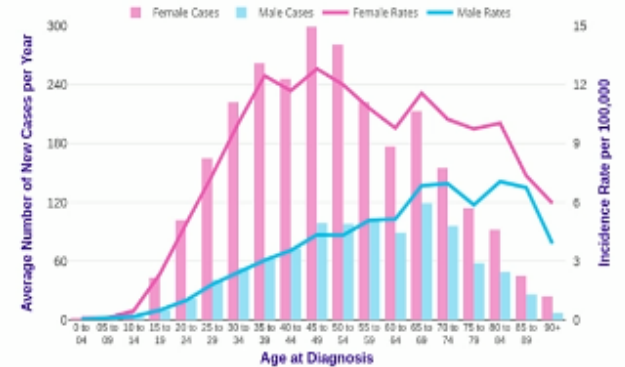
Median NT-proBNP level  
 -Patients with DTC 70 ( 40-119 IQR) ng/l  
 -Controls 49 (25-89 IQR)

DTC patients in Quartile 4 (NT-proBNP > 119 ng/ml)  
 => worst prognosis

Elevated NT-proBNP levels associated with increased risk for cardiovascular events and all-cause mortality.

Klein Hesselink 2017 Clin Biochem

European Society of Cardiology : recommendations on cardiovascular monitoring and decision-making regarding cancer therapies with potential cardiovascular side effects.



<https://www.cancerresearchuk.org/>

# Тестикулярная функция и ВЫЖИВАНИЕ

Lubberts EHJ 2016

Vascular fingerprint and vascular damage markers associated with vascular events in testicular cancer patients during and after chemotherapy



Активация эндотелия и повышенная регуляция прокоагулянтной активности, по-видимому, являются важными механизмами, участвующими в ранних химиотерапевтических сосудистых событиях. До химиотерапии у 25% уже были СС факторы риска. Сосудистый отпечаток пальца может идентифицировать пациентов с риском развития артериальных событий. Этот сосудистый отпечаток пальца, когда будет подтвержден, м.б. использован ....

Cardiovascular event in  
overall 9.7% (60 / 619)  
patients high fingerprint ( $\geq 4$ ) : 20.2% (39/193)



Score on the cardiovascular fingerprint  $\Leftrightarrow$  associated with development of cardiovascular effects (  $p < 0.001$  )

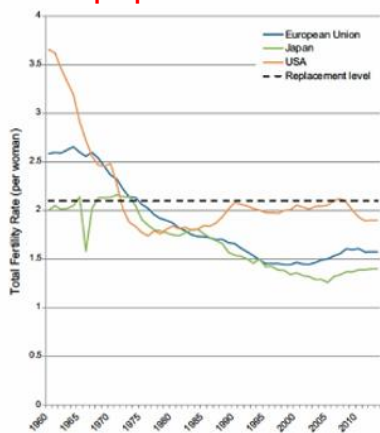
The cardiovascular finger print higher diagnostic odds ratio (4.8) compared to traditional risk estimation (3.0)



# Совсем коротко:

- Доложены новые рекомендации по ведению аденом гипофиза (различной гормональной активности) при беременности – тема для отдельного обсуждения
- Функциональная гипоталамическая аменорея и стресс...
- Определена и доказана экспериментально связи стрессов и рака молочной железы, что опосредовано через повышение ГКС и их рецепторы экспрессированные в маммарной ткани
- Мужская фертильность...

## Снижение индексов фертильности



Review > Hum Reprod Update. 2017 Nov 1;23(6):646-659. doi: 10.1093/humupd/dmx022.

## Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis

Hagai Levine<sup>1,2</sup>, Niels Jørgensen<sup>3</sup>, Anderson Martino-Andrade<sup>2,4</sup>, Jaime Mendiola<sup>5</sup>, Dan Weksler-Derri<sup>6</sup>, Irina Mindlis<sup>7</sup>, Rachel Pinotti<sup>8</sup>, Shanna H Swan<sup>7</sup>

Affiliations + expand

PMID: 28981654 PMCID: PMC6455044 DOI: 10.1093/humupd/dmx022

FULL TEXT LINKS

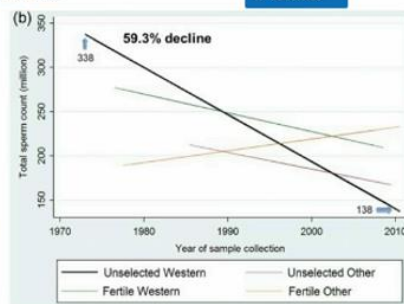
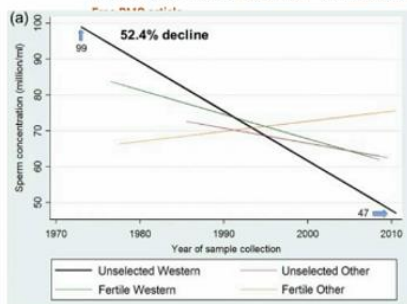
OXFORD  
HEALTHCARE

PMC Full text

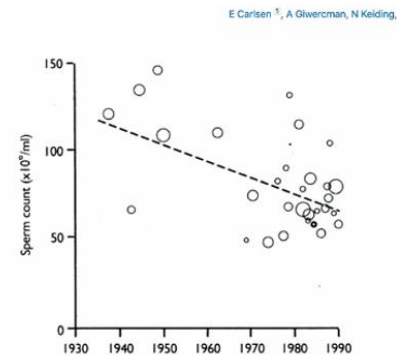
ACTIONS

Cite

Favorites



## Снижение качества семени в течение 50 лет



Carlsen et al. Br. Med J 1992

**ИЗБЕГАЙТЕ СТРЕССОВ и  
БЕРЕГИТЕ МУЖЧИН!  
Спасибо за внимание!**