

---

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Jméno a příjmení studenta**

**2011**

MUDr. Mgr. Sylvie Špitálníková

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program  
**Vnitřní nemoci**

**Autoimunitní onemocnění štítné žlázy v těhotenství a v puerperiu**  
(Screening tyreopatií v těhotenství)

**MUDr. Mgr. Sylvie Špitálníková**

Školitel: prof. MUDr. Jiří Horáček, CSc.

Hradec Králové

2011

Obhajoba dne: 13.06.2011

**Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

**Hradec Králové, 15. 01. 2011**

---

## Poděkování

Ráda bych na tomto místě poděkovala především svému školiteli prof. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, CSc. nejen za metodické vedení a cenné praktické rady během celého postgraduálního studia i při psaní disertační práce, ale také za jeho ochotu, vstřícný přístup a trpělivost.

Zároveň musím poděkovat svým spolupracovníkům z regionu Havlíčkův Brod zejména lékařům gynekologicko-porodnického oddělení Nemocnice Havlíčkův Brod pod vedením primáře MUDr. Pavla Antonína, stejně jako všem spolupracujícím gynekologům, jmenovitě MUDr. Zdeňkovi Babičkovi, MUDr. Anně Janovské, MUDr. Bohumilu Klatovskému, MUDr. Věře Melounové, MUDr. Miloslavu Pospíšilovi, MUDr. Karlu Příbylovi, MUDr. Oldřichu Šottnerovi, MUDr. Liboru Šťastnému, MUDr. Oldřichu Štěpánkovi, dále pak Ing. Martě Lacinové vedoucí RIA laboratoře oddělení nukleární medicíny Nemocnice Havlíčkův Brod a MUDr. Petru Libusovi primáři tohoto oddělení.

Moje poděkování patří též prof. MUDr. Janu E. Jiráskovi, DrSc. za cenné rady a připomínky nejen k embryologické a porodnické problematice mé disertační práce.

Rovněž děkuji Ing. Mgr. Tomáši Křivskému za konzultace při výběru vhodných statistických metod pro zpracování získaných výsledků.

Velký dík patří i celé mojí rodině za pochopení a podporu, kterou mi poskytovali po celou dobu mého postgraduálního studia.

## Obsah

<b>Prohlášení autora</b> .....	<b>3</b>
<b>Poděkování</b> .....	<b>4</b>
<b>Obsah</b> .....	<b>5</b>
<b>Použité zkratky</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Úvod do problematiky</b> .....	<b>9</b>
1.1. Štítná žláza v těhotenství .....	11
1.1.1. Zásobení jódem .....	11
1.1.2. Vliv těhotenství na tyreoidální funkce matky a jejich regulace .....	12
1.1.3. Tyreoidální funkce u fétu a jejich regulace .....	14
1.1.4. Význam hormonů štítné žlázy pro vývoj plodu .....	15
1.1.5. Poruchy funkce štítné žlázy v těhotenství a jejich dopad na průběh gravidity i vývoj plodu .....	16
1.1.6. Změny imunitního systému matky během těhotenství a po porodu .....	17
1.1.7. Přechodná novorozenecká tyreoidální dysfunkce .....	18
1.1.8. Poporodní tyreoiditida .....	19
1.2. Strategie vyšetřování poruch štítné žlázy v těhotenství .....	20
<b>2. Cíle disertační práce</b> .....	<b>22</b>
<b>3. Soubor nemocných, vyšetřovací metody, statistická analýza</b> .....	<b>23</b>
3.1. Základní screening v Havlíčkově Brodě .....	23
3.1.1. Organizace plošného screeningu .....	23
3.1.2. Laboratorní testy použité ve screeningu a hodnoty rozhodující o endokrinologickém vyšetření (cut-off) .....	23
3.1.3. Dotazník a rizikové skupiny pacientek .....	24
3.2. Endokrinologické vyšetření v Hradci Králové .....	25
3.2.1. Klinické vyšetření, rizikové faktory .....	26
3.2.2. Laboratorní testy .....	26
3.2.3. Ultrazvukové vyšetření .....	26
3.2.4. Diagnóza Hashimotovy tyreoiditidy .....	27
3.2.5. Léčba levotyroxinem .....	27
3.3. Statistické zpracování výsledků .....	27
<b>4. Výsledky</b> .....	<b>27</b>
4.1. Základní screening v Havlíčkově Brodě .....	29

4.1.1.	Charakteristika vyšetřené skupiny těhotných žen .....	29
4.1.2.	Popis výsledků získaných základním screeningem TSH a TPO-Ab .....	29
4.1.3.	Pokus o modelování vhodných mezí pro normální hodnoty TSH v prvním trimestru gravidity .....	33
4.2.	Endokrinologické vyšetření v Hradci Králové .....	39
4.2.1.	Charakteristika endokrinologicky vyšetřené skupiny těhotných žen .....	39
4.2.2.	Výsledky endokrinologického vyšetření žen s pozitivním základním screeningem .....	40
4.3.	Rizikové faktory a jejich význam pro predikci žen s tyreopatií .....	43
4.3.1.	Charakteristika souboru žen s dostupným dotazníkem .....	43
4.3.2.	Významnost rizikových faktorů tyreopatie zjišťovaná dotazníkem .....	44
4.3.3.	Srovnání výskytu rizikových pacientek ve skupině s pozitivním i negativním základním screeningem .....	47
4.4.	Výsledky těhotenství a srovnání skupin žen s pozitivním i negativním nálezem v základním screeningu .....	49
4.4.1.	Zkoumání závislosti výsledků těhotenství na pozitivitě základního screeningu .....	51
4.4.2.	Výsledky těhotenství ve skupině pacientek s Hashimotovou tyreoiditidou léčených, neléčených substitucí L-T4 a v kontrolní skupině .....	52
4.5.	Výskyt poporodní tyreoiditidy ve sledované skupině žen .....	54
5.	<b>Diskuse</b> .....	<b>55</b>
5.1.	Základní screening v Havlíčkově Brodě .....	55
5.1.1.	Charakteristika vyšetřené skupiny těhotných žen .....	55
5.1.2.	Zhodnocení výsledků v základním screeningu a vhodné referenční meze pro TPO- Ab a TSH .....	56
5.2.	Rizikové faktory a jejich význam pro predikci žen s tyreopatií .....	57
5.3.	Zhodnocení výsledků endokrinologického vyšetření .....	61
5.4.	Srovnání výsledků těhotenství ve skupině žen s pozitivním a negativním nálezem v základním screeningu .....	62
5.5.	Srovnávání výsledků těhotenství mezi skupinami pacientek s Hashimotovou tyreoiditidou léčených, neléčených substitucí L-T4 a v kontrolní skupině .....	62
5.6.	Zhodnocení výskytu poporodní tyreoiditidy .....	62
5.7.	Celkové zhodnocení a návrh doporučení .....	63
6.	<b>Závěry</b> .....	<b>66</b>
	<b>Použitá literatura</b> .....	<b>67</b>

<b>Přílohy</b> .....	<b>76</b>
Příloha 1 Dotazník a informovaný souhlas se screeningovým vyšetřením .....	76
Příloha 2 Statistické výpočty týkající se výsledků gravidity u screenovaných žen .....	78

## Seznam použitých zkratek

**AITD** (autoimmune thyroid disorders) autoimunitní poruchy štítné žlázy

**D2** dejodáza 2.typu

**D3** dejodáza 3.typu

**fT3** (free triiodothyronine) volný trijodtyronin

**fT4** (free thyroxine) volný tyroxin

**GD** (Graves' disease) Gravesova choroba

**hCG** (human Chorionic Gonadotropin) choriogonadotropní hormon

**HT** (Hashimoto's thyroiditis) Hashimotova tyreoiditida

**IL-2** interleukin 2

**IL-4** interleukin 4

**IL-5** interleukin 5

**IL-10** interleukin 10

**L-T4** levotyroxin

**PPT** (postpartum thyroiditis) poporodní tyreoiditida

**PPV** pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value)

**RR** referenční rozmezí (reference range)

**rT3** reverzní trijodtyronin

**T3** trijodtyronin

**T4** tyroxin

**TBG** (thyroxine binding globulin) globulin vázající tyroxin

**Tg** tyreoglobulin

**Tg-Ab** protilátky proti tyreoglobulinu

**Th1** lymfocyt T helper 1

**Th2** lymfocyt T helper 2

**TPO-Ab** protilátky proti tyreoperoxidáze

**TRH** (thyrotropin- releasing hormone) tyreoliberin

**TSHR-Ab** (thyroid stimulating hormone receptor antibodies) protilátky proti receptoru pro tyreotropin

**TSH** (thyroid stimulating hormone) tyreotropin

**TT3** (total triiodothyronine) celkový trijodtyronin

**TT4** (total thyroxine) celkový tyroxin



## 1. Úvod do problematiky

Podle odhadu založeného na nesystematických epidemiologických sledováních postihují choroby štítné žlázy vyžadující léčbu nebo alespoň dispenzarizaci nejméně 5% naší populace. Choroby štítné žlázy postihují až 5-8 x častěji ženy než muže (64). Typicky se poprvé projeví v obdobích velkých změn hormonální aktivity, jako jsou puberta, těhotenství, poporodní období. Mezi další rizikové faktory pro vznik poruch funkce štítné žlázy patří: genetická zátěž, nedostatek jódu, věk a stres.

Autoimunitní tyreopatie (Autoimmune thyroid disorders, AITD) jsou nejfrekventovanější skupinou chorob štítné žlázy u žen ve fertilním věku. Do této skupiny jsou zahrnovány chronická autoimunitní tyreoiditida (Hashimoto's thyroiditis, HT), poporodní tyreoiditida (Postpartum thyroiditis, PPT) i Gravesova nemoc (Graves' disease, GD).

V oblastech s dostatečným přísunem jódu jsou AITD nejčastější příčinou hypotyreózy, často na subklinické úrovni, kterou může dále zhoršovat zvýšená potřeba tyreoidálních hormonů v těhotenství (17). Proto se AITD často poprvé manifestují v těhotenství nebo v období do jednoho roku od porodu a nepříznivě ovlivňují zdravotní stav matky i dítěte, zejména zůstanou-li delší čas nepoznány (5, 26).

HT, která často probíhá skrytě, a mnohdy jsou jen náhodně zjištěny zvýšené titry protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPO-Ab) nebo tyreoglobulinu (Tg-Ab), má spojitost s dvou- až čtyřnásobným nárůstem spontánní potratovosti a předčasných porodů (48, 53, 63). U těhotných žen s pozitivními TPO-Ab je 30–52% pravděpodobnost vývoje PPT (47, 58). Nedostatek tyreoidálních hormonů, dokonce i subklinický, má souvislost nejen se zvýšeným rizikem porodních komplikací, ale též s narušeným neuropsychickým vývojem dítěte (21, 56). Rovněž izolovaná hypotyroxinémie u matky, s normálním tyreotropinem (TSH), může mít nepříznivý vliv na psychomotorický vývoj dítěte (53, 71).

Jelikož nedostatek hormonů štítné žlázy se dá snadno léčit substitucí levotyroxinem (L-T4) a stejná léčba může účinně snížit riziko komplikací v těhotenství taktéž u eutyroidních žen s pozitivními TPO-Ab (48), zdá se být aktivní vyhledávání (screening) tyreoidálních onemocnění rozumným (35) a efektivním opatřením vedoucím ke zlepšení zdravotního stavu populace. Finanční náročnost léčby L-T4 není velká (12, 68).

Doporučený rozsah screeningu v rámci populace nicméně zůstává předmětem sporů. Nedávný „Metodický pokyn Endokrinologické společnosti pro klinickou praxi“ (Endocrine Society Clinical Practical Guideline) doporučuje cílené vyhledávání případů pomocí měření

TSH u žen s určitým specifikovaným rizikem tyreoidálních chorob (1).

Vaidya a kol. (70) přímo srovnávali výsledek všeobecného screeningu s výsledky cíleného vyhledávání případů, založeného na podobném souboru rizikových faktorů (65) a došli k závěru, že při druhém přístupu dojde k nezachycení asi třetiny žen s hypotyreózou. Toto zjištění zjevně mluví ve prospěch myšlenky všeobecnějšího screeningu (8). Tento vědecký kolektiv navíc objevil ve zkoumané populaci také 8 % žen s pozitivními TPO-Ab, což je podobné procento, jaké uvádějí jiné studie, z nichž většina (73 %) byla eutyreoidní (70). Jelikož pozitivní TPO-Ab s sebou nesou rizika (komplikací v průběhu gravidity a PPT) nezávislá na hypotyreóze, stojí za to i tuto proměnnou zahrnout do hodnot zjišťovaných při screeningu (12, 35).

Výsledky a nákladová efektivita screeningu závisí nejen na tom, jaká část populace screening podstupuje, ale též na počtu použitých proměnných a na hraničních hodnotách jednotlivých testů. Referenční škála (RR) poskytovaná výrobcem nebývá vhodná pro ženy v raném těhotenství, a proto je třeba hraniční hodnoty upravit (41, 61).

## 1.1. Štítná žláza v těhotenství

V těhotenství se zvyšuje potřeba tyreoidálních hormonů. Štítná žláza zdravé těhotné ženy s dostatečným příjmem jódu se na tyto požadavky adaptuje a je schopna novou rovnováhu udržet do porodu.

### 1.1.1. Zásobení jódem

Zvýšením glomerulární filtrace v těhotenství stoupá také renální clearance jódu. Výsledkem je nárůst exkrece jódu močí a následně i zvýšená potřeba jeho příjmu potravou. Množství jódu v mateřském organismu bývá dále snižováno přechodem jódu a jodotyroninů placentou od matky k plodu. Důsledkem těchto změn se zvyšuje celkový obrat jódu v těle těhotné ženy. Není-li jód přiváděn ve zvýšeném množství potravou, dojde k poklesu jódu v krevní plazmě těhotné ženy. K tomuto nepříznivému vývoji dochází zejména v lokalitách s deficitem jódu v prostředí. Plod je závislý na příjmu jódu v potravě matky až do porodu. Podle platných kritérií WHO je Česká republika zemí, kde je přívod jódu pro běžnou populaci dostačující, tj. přesahuje 150 ug/den (73). Avšak doporučená denní dávka jódu v těhotenství je 250 ug/den. Z uvedených skutečností vyplývá, že je nutné v graviditě příjem jódu adekvátním způsobem zvýšit. Nejspolehlivější cestou bývá podávání tablet obsahujících přesně definovaná množství jodidu draselného. Toto řešení doporučují jako plošné opatření také Česká endokrinologická a Česká pediatrická společnost ČLS JEP. V oblastech, kde je populace dostatečně zásobena jódem, bylo popsáno zvětšení objemu štítné žlázy mezi prvním a třetím trimestrem až o 18%. To je pravděpodobně způsobeno zvětšením folikulů v důsledku zvýšených nároků na sekreci hormonů štítné žlázy a zvýšeným prokrvením štítné žlázy v těhotenství (17). Výraznější zvětšování štítné žlázy až vznik difúzní strumy bývá spojen s nedostatečným příjmem jódu potravou. Zvětšování štítné žlázy při jodovém deficitu koreluje s hypotyroxinemií a preferenční sekrecí trijotyroninu (T3), vzestupem tyreoglobulinu (Tg), případně i tyreotropinu (TSH). V populaci s příjmem jódu při dolní hranici normy může mít těhotenství strumigenní efekt (16).

## **1.1.2. Vliv těhotenství na tyreoidální funkce matky a jejich regulace**

### **Tyroxin a trijodtyronin (T4 a T3)**

U zdravých těhotných žen v prvním trimestru koncentrace tyreoidálních hormonů stoupá. Zvýšení celkového tyroxinu (TT4) a trijodtyroninu (TT3) na počátku těhotenství je rychlé a zřetelné (asi 1,5x). Je to hlavně způsobeno asi dvojnásobným zvýšením globulinu vázající tyroxin (TBG) pod vlivem vzestupu estrogenů (viz dále); toto zvýšení zůstává víceméně stabilní až do konce těhotenství. Mírně stoupají i volné hormony (fT4 a fT3), hlavně pod vlivem prudkého vzestupu lidského choriového gonadotropinu (hCG), který stimuluje štítnou žlázu (viz dále). V druhém trimestru počínají hladiny volných hormonů štítné žlázy mírně klesat a klesají až do porodu (16).

Placentou od matky k plodu prostupuje především tyroxin (T4). Pro vývoj plodu, hlavně pro vývoj jeho centrálního nervového systému, je mateřský T4 nezastupitelný. Časná stadia vývoje plodu, do 10-12. týdne, tedy do začátku hormonální produkce v jeho štítné žláze, probíhají pouze pod vlivem mateřského T4. Množství T4 i T3, které prostoupí od matky k plodu, je regulováno dejodázami 2. (D2) a 3. typu (D3) přítomnými v placentě. Placentární bariera se pomocí těchto enzymů snaží zajistit dostatek hormonů štítné žlázy pro plod z krve matky a zároveň plod chrání před nadměrně vysokými koncentracemi volných tyreoidálních hormonů (45, 46).

### **Globulin vázající tyroxin (Thyroxine binding globulin; TBG)**

Většina hormonů štítné žlázy je v cirkulaci vázána na vazebné bílkoviny. Mimo graviditu bývají asi dvě třetiny cirkulujícího tyroxinu přenášeny vázané na TBG. V těhotenství množství tyroxinu transportovaného pomocí TBG stoupá na 75% (2). Nápadnou změnou tyreoidálních parametrů během těhotenství je dvojnásobný až trojnásobný vzestup TBG proti hladinám mimo graviditu. Hladina TBG začíná vlivem estrogenů stoupat mezi 5. – 10. týdnem těhotenství. Tento vzestup dosahuje svého vrcholu ve 20. týdně těhotenství a hladina přetrvává zvýšená do konce těhotenství (17). Vzestup hladiny TBG je provázen vzestupem koncentrace TT4 a TT3 a přechodným poklesem koncentrace volného tyroxinu (fT4) a volného trijodtyroninu (fT3). Afinita T3 k TBG je asi dvacetkrát nižší, proto jsou změny hladiny T3 méně výrazné. U zdravých těhotných žen při dobré suplementaci jódem bývá tento pokles malý asi o 10-15%. U žen s nedostatečným přísunem jódu, případně u žen se sníženou funkční kapacitou štítné žlázy, které nejsou dosud léčeny nebo kde nebyla dostatečně zvýšena substituční dávka L-T4 na počátku gravidity, bývá tento pokles

mnohem větší. Zmíněný pokles koncentrací fT4 a fT3 bývá samozřejmě provázen zpětnovazebnou stimulací osy hypofýzy – štítná žláza. V těhotenství je tento mechanismus zachován, ale vstupují do něho nové faktory hlavně hCG (human Chorionic Gonadotropin).

### **Lidský choriový gonadotropin (human Chorionic Gonadotropin; hCG)**

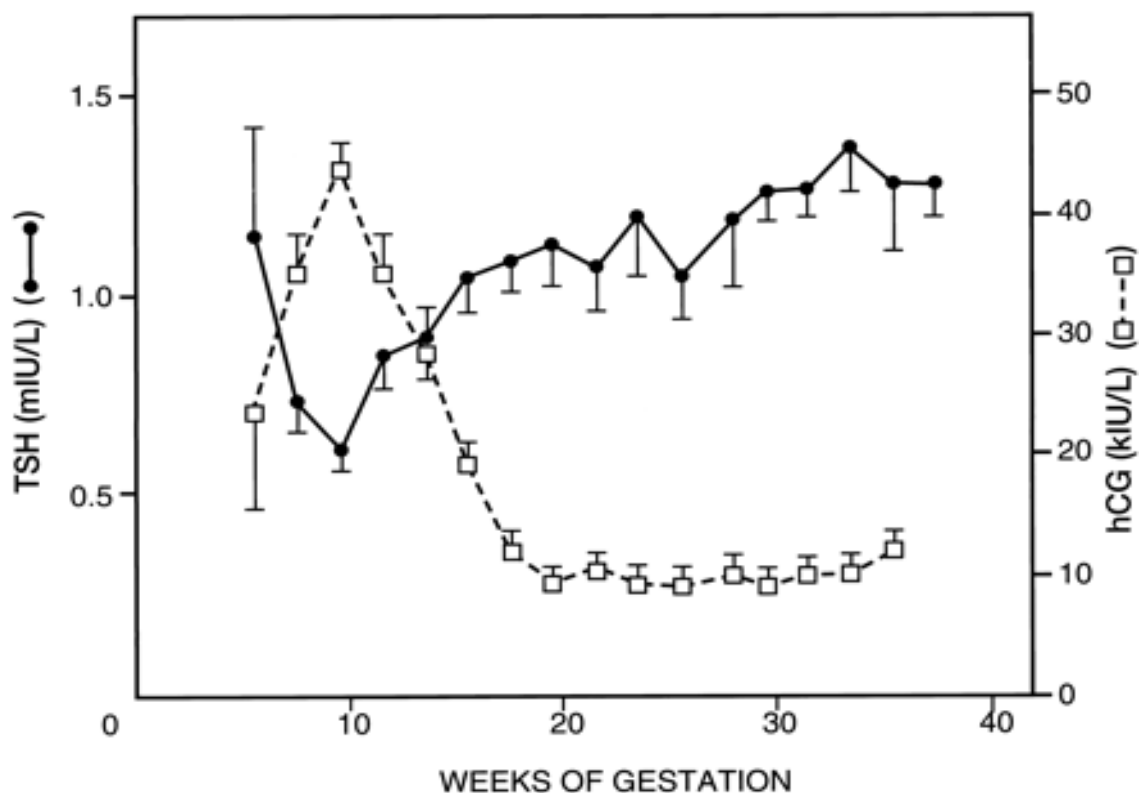
V 1. trimestru gravidity dochází k prudkému nárůstu hladiny hCG v séru těhotné ženy. Nejvyšší hladiny bývají mezi 8-14. týdnem gravidity (Obr. 1). Během 4-5 měsíce těhotenství pak hladina hCG postupně klesá. HCG má přímý stimulační efekt na receptoru pro TSH (TSH – like efekt), způsobený tím, že TSH a hCG mají podobnou strukturu, konkrétně identickou alfa podjednotku. Prostřednictvím receptorů pro TSH zvyšuje hCG produkci hormonů mateřskou štítnou žlázou, tzv. spillover syndrom (54). U většiny fyziologicky probíhajících gravidit bývá tento vliv jen mírný. Přibližně u 10-20% těhotenství pravděpodobně způsobuje potlačení produkce TSH hypofýzou a až v 2% těhotenství může dokonce vést k přechodné těhotenské tyreotoxikóze (72).

Zvýšení hladiny hCG vede k užitečnému růstu produkce mateřského tyroxinu v rizikové době, kdy je vývoj mozkové kůry fétu zcela závislý na dostatečném přísunu tyroxinu od matky. V tomto období dochází k zásadním procesům pro vývoj mozkové kůry plodu, jako je například axiální migrace neuronů do mozkové kůry. Hypotyroxinémie matky nebo nedostatečný vzestup fT4 může vést k poruše správného vývoje mozkové kůry plodu (45, 46).

### **Tyreotropin (Thyroid Stimulating Hormone; TSH)**

TSH je i v těhotenství pod vlivem TRH (Thyreotropin Releasing Hormone) z hypotalamu a zpětnovazebného mechanismu. Také v těhotenství ovlivňuje sekreci TRH z hypotalamu fT3. V závislosti na působení hypotalamu-hypofyzární osy prodělává cirkadiální rytmus rovněž TSH; jeho produkce se zvyšuje v noci. Během dne je hladina TSH charakterizována pulzy; celkem pozorujeme asi 9 pulzů za den. Amplituda jednotlivých pulzů je 2,2-3,6 mIU/l. Při dysfunkci štítné žlázy se amplituda zvětšuje (60).

V prvním trimestru i na počátku druhého trimestru bývá TSH často nízké vlivem výrazně zvýšených titrů hCG (Obr. 1). Ve druhé polovině gravidity se TSH opět zvyšuje. Z těchto důvodů se uvažuje o specifických normách TSH nejen pro první trimestr, ale pro každý trimestr gravidity zvlášť (41,61).



**Obrázek 1** Znázornění změn koncentrace TSH a hCG u matky během gravidity (16)

### 1.1.3. Tyreoidální funkce u fétu a jejich regulace

Placenta je výborně prostupná pro jodid, imunoglobuliny třídy IgG, tedy pro protilátky TPO-Ab, Tg-Ab, TSHR-Ab. Mateřský TSH přes placentu neproniká. T4 prostupuje placentou v regulovaném množství. Pro T3 je placenta téměř neprostupná.

Aktivita deiodáz 2. (D2) a 3. typu (D3) v placentě se v průběhu gravidity mění. Během první poloviny těhotenství bývá užitečná vyšší aktivita D2, neboť jediným zdrojem hormonů štítné žlázy pro plod je matka. Naopak v druhé polovině těhotenství, kdy si již fétus syntetizuje větší množství T4 ve vlastní štítné žláze, je nutná ochrana před nadbytkem hormonů štítné žlázy a jejich následnými nepříznivými účinky (45, 46).

D2 zajišťuje pro plod potřebné množství účinného hormonu, T3, důležitého pro vývoj centrální nervové soustavy. Aktivita D2 při hypotyreóze stoupá. Při nedostatku T4 v cirkulaci matky se vytváří v placentě alespoň co nejvyšší množství T3.

Aktivita D3 v placentě se postupně zvyšuje v souladu se zvyšující se tvorbou T4 štítnou žlázou plodu. V druhé polovině těhotenství se většina mateřského T4 a T3

v placentě inaktivuje; přemění se na reverzní trijodtyronin (rT3) a diiodtyronin. Proto se do fetálního oběhu dostane jen malé, skutečně potřebné, množství volných hormonů.

Fetální T4 je ve stopovém množství prokazatelný již mezi 10. a 12. týdnem těhotenství (69). Zhruba ve stejné době již od 11. až 12. týdne začíná fetální štítná žláza vychytávat jodid. Produkce TSH fetální hypofýzou se začíná uplatňovat u lidského plodu asi v 11. gestačním týdnu, kdy vzniká portální hypofyzární systém a je již měřitelný TSH i TRH (20). Hladina TSH se rychle zvyšuje k vrcholu ve 24. až 28. týdnu, a nejvyšší koncentrace tyroxinu jsou dosaženy ve 35. až 40. týdnu. U plodu je dosaženo vyšších koncentrací TSH než u matky. Hladina T3 u plodu zůstává v období gestace nízká.

#### **1.1.4. Význam hormonů štítné žlázy pro vývoj plodu**

Hormony štítné žlázy jsou důležitým faktorem diferenciaci buněk během nitroděložního vývoje a krátce po narození. Bylo prokázáno, že mateřský T4 i T3, jsou přítomny v tkáních plodu během časného embryonálního vývoje. V embryonální i fetální nervové tkáni byly také nalezeny receptory pro tyreoidální hormony. Receptory pro trijodtyronin lze nalézt ve tkáních plodu již v 9. týdnu těhotenství. Vlivem dejodáz lokalizovaných v těle plodu v různých strukturách a různém časovém období je T4 podle potřeby přeměňován na T3 a rT3. Ontogeneticky regulovaný vznik T3 v tkáních plodu je nezbytný pro optimální rozvoj a správnou diferenciaci mozkových struktur. Koncentrace T4 v coelomové tekutině plodu dosahuje méně než 1% mateřských hodnot a pozitivně koreluje s jeho koncentracemi v mateřské krvi. Koncentrace T3 bývají 10x a vícekrát nižší než T4.

Architektonický vývoj mozku plodu zejména neuronální multiplikace, migrace a následná organizace některých typů neuronálních buněk během prvního až druhého trimestru probíhá v období, kdy hCG dosahuje nejvyšších hladin v krvi matky. Toto má značný význam, hlavně když není štítná žláza matky schopna zajistit zvýšenou produkci T4 v rizikových obdobích v prvním trimestru a na počátku druhého trimestru (11-14. týdnem gravidity).

Další fáze vývoje fetálního mozku hlavně pak multiplikace gliálních buněk, migrace a myelinizace neuronů, probíhající hlavně ve třetím trimestru, závisí více na T4, který vytvoří plod (44).

Poruchy funkce štítné žlázy mohou být spojeny s rizikem předčasného porodu (18, 48, 55, 63). Proto se jeví jako zvláště alarmující fakt, že předčasně narozené děti bývají ohroženy nedostatkem hormonů štítné žlázy (37). Nezralá štítná žláza nestačí krýt potřeby

rostoucího organismu. Prenatální nedostatek jódu nebo hypotyroxinémie matky v prvním trimestru celou situaci ještě zhoršují (44).

### **1.1.5. Poruchy funkce štítné žlázy v těhotenství a jejich dopad na průběh gravidity i vývoj plodu**

I když je těhotenství fyziologický stav, bývá obdobím zvýšených nároků na celý organismus, štítnou žlázu nevyjímaje. Proto samo těhotenství, ať již dokončené nebo přerušené, může iniciovat poruchu funkce štítné žlázy.

Nejčastější poruchou funkce štítné žlázy v těhotenství je hypotyreóza. Vyskytuje se podle literárních údajů v naší populaci u 1,5% - 4,4% těhotných žen (25, 35, 66). Příčinou hypotyreózy těhotných žen je na prvním místě autoimunitní zánět štítné žlázy. Na druhém místě je to nedostatečný přísun jódu potravou. Na třetím místě jsou stavy po předchozích operacích štítné žlázy či po léčbě radiojódem.

Hypotyreóza bývá spojena se sníženou fertilitou ženy (55). Pokud navzdory hypotyreóze žena otěhotní, je vystavena zvýšenému riziku spontánního potratu, těhotenstvím indukované hypertenze, preeklampsie, předčasného porodu, abrupce placenty a poporodního krvácení. I plod je prokazatelně ohrožen zvýšenou perinatální morbiditou a mortalitou (18, 55). Nediagnostikovaná a neléčená hypotyreóza, byť subklinická, nepříznivě ovlivňuje průběh těhotenství a vývoj plodu, zejména vývoj jeho CNS a psychomotorických funkcí (5, 21, 26). Snížená hladina tyroxinu v krvi matky, nejen v prvním, ale rovněž ve druhém i třetím trimestru, může vést poruchám pozornosti a hyperaktivitě, autismu, poruchám chování a kognitivních či emocionálních funkcí, poruchám učení i řeči až mentální retardaci a neurologickým deficitům. Tíže těchto poruch bývá v přímé úměrnosti k závažnosti hypotyroxinémie a takto vzniklé poruchy bývají ireverzibilní. Z hlediska správného neuropsychického vývoje plodu je velmi významná dostatečná hladina tyroxinu v krvi matky v průběhu celé gravidity zejména pak v jejím prvním trimestru (21, 53, 71).

Závažnými komplikacemi mohou být ohroženy rovněž eutyroidní ženy s pozitivními protilátkami proti tkáni štítné žlázy především proti tyreoperoxidáze ale i tyreoglobulinu. U těchto žen ve velkém procentu případů probíhá skrytě HT, která za normálních okolností nevyvolává žádné příznaky, avšak vyčerpává funkční rezervu jejich štítné žlázy. Štítná žláza není v těhotenství, hlavně v prvním trimestru, schopna zvýšit produkci T4, který je nezbytný pro normální vývoj plodu a zdárný průběh těhotenství.



Pacientky s autoimunitní poruchou štítné žlázy, ať již symptomatickou nebo asymptomatickou, mají dvakrát až třikrát větší riziko spontánního potratu v 1. trimestru (17), což lze ovlivnit včasným podáváním tyroxinu (48, 71). Nepoznané tyreopatie, zejména autoimunitní, vedou velmi často ke komplikacím ze strany matky, jako jsou spontánní potrat, předčasný porod (10, 19, 48, 55).

V těhotenství probíhající AITD matky může způsobit rovněž přechodnou hyper- nebo hypothyreózu novorozence (51).

Méně často se setkáváme u těhotných žen s hypertyreózou. Také hypertyreóza vzniká na podkladě autoimunitního postižení štítné žlázy – Gravesovy choroby. Je nutné pečlivě odlišit tuto chorobu od prosté suprese TSH nebo přechodné těhotenské tyreotoxikózy (způsobené hCG, viz výše). Suprese TSH či přechodná těhotenská tyreotoxikóza odezní po 14. týdnu gravidity spontánně bez léčby.

Neléčená manifestní hypertyreóza na podkladě GD komplikuje průběh těhotenství a nepříznivým způsobem ovlivňuje vývoj plodu. Může způsobit spontánní potrat, předčasný porod, růstovou retardaci plodu, preeklampsii či abrupci placenty. Nepříznivé dopady subklinické hypertyreózy nebyly prokázány (8).

#### **1.1.6. Změny imunitního systému matky během těhotenství a po porodu**

Těhotenství je unikátní stav imunologické tolerance. Je totiž třeba, aby matka tolerovala tkáň plodu, které obsahují 50% pro její imunitní systém cizích antigenů. V průběhu těhotenství se snižují hladiny všech imunoglobulinů třídy G, kam patří také všechny vyšetřované protilátky proti antigenům štítné žlázy.

Poměr mateřských lymfocytů (helper buněk) se mění z Th1 ve prospěch Th2. Th1 subpopulace lymfocytů má potencionálně cytotoxický a cytolytický vliv uvolněním interferonu gama a interleukinu IL 2. Naproti tomu subpopulace Th2 pomáhá navodit relativní imunotoleranci a supresi uvolněním IL-4, IL-5 a IL-10. Potřebné změny reaktivity imunitního systému jsou podpořeny působením hormonů, zejména glukokortikoidů, katecholaminů, vitamínu D3, estrogenů a progesteronu, které stoupají v průběhu gravidity (67). Ženy s pozitivními titry TPO-Ab, u nichž se rozvine PPT, mají v 36. týdnu těhotenství nižší hladiny plazmatického kortizolu (28). Z tohoto příkladu je patrné, že hormonální dysbalance v průběhu gravidity mohou být jedním z faktorů přispívajících ke vzniku tyreopatií v těhotenství a po porodu.

### **1.1.7. Přejídná novorozenecká tyreoidální dysfunkce**

Pokud matka trpí AITD v těhotenství nebo má pozitivní protilátky proti antigenům štítné žlázy, což jsou imunoglobuliny třídy IgG, které procházejí placentou, může se u plodu projevit přechodné postižení funkce štítné žlázy. Čím vyšší titr protilátek je u těhotné ženy, tím vyšší riziko rozvoje těchto komplikací u plodu a novorozence. Plod a novorozenec mohou mít projevy hypotyreózy i hypertyreózy. Novorozenecké poruchy štítné žlázy vyvolané přítomností mateřských protilátek se upraví do 2-3 měsíců po porodu a jen výjimečně musí být podávána léčba. Tyto poruchy je vždy třeba spolehlivě odlišit od zejména od pravé kongenitální hypotyreózy (36).

### **1.1.8. Poporodní tyreoiditida**

PPT je syndrom přechodné či trvalé poruchy funkce štítné žlázy, jenž se objevuje v průběhu prvního roku po porodu (57). Byly zaznamenány případy „PPT“ i po potratech v časně fázi těhotenství.

PPT probíhá obvykle ve třech fázích. Hypertyreózní fáze se objevuje za 1-3 měsíce po porodu, a trvá několik týdnů, vzácněji měsíců. Následuje hypotyreózní fáze, trvající několik týdnů až měsíců. Třetí fází může být návrat do eutyreózy, pokud se imunologická porucha spontánně koriguje, ale asi v 25-30% případů PPT přejde v trvalou hypotyreózu (32, 33). PPT postihuje asi 5 – 6% všech žen po porodu s rozpětím 1,1-21,1% podle různých literárních údajů (47).

Mezi rizikové faktory pro vznik PPT patří přítomnost TPO-Ab nebo Tg-Ab nejen na počátku, ale kdykoliv v průběhu gravidity (32). Asi 6-12% žen má podle literárních údajů pozitivní protilátky TPO-Ab a u 50% z nich se vyvine PPT (33, 57, 58).

Dalšími rizikovými skupinami jsou ženy, u nichž se autoimunitní postižení štítné žlázy objevilo v minulé graviditě, ať již skončila porodem či potratem. PPT se po porodu nebo potratu vyskytne znovu u 70% z nich. Ohroženou skupinou jsou také těhotné s jinými autoimunitními chorobami (4) zejména ženy s diabetem 1. typu, kde se PPT projeví u 25% porodivších žen (14, 31, 62).

Ve světě se výskyt PPT v různých zemích liší, například v literatuře je popsán její typický výskyt u žen s fenotypem HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4, či HLA-DR5. Stejně fenotypy jsou frekventované rovněž mezi ženami s HT (31).

Hlavním rizikovým faktorem je přítomnost latentní HT, která je charakteristická

menší tuhou štítnou žlázou, s lymfocytární infiltrací až destrukcí folikulů a přítomností TPO-Ab a Tg-Ab protilátek (9). Titry těchto protilátek se po porodu zvyšují. Stejně jako ostatní imunoglobuliny třídy G i tyto v poporodním období ztrácejí specifitu při poznávání epitopů. TPO-Ab bývají schopné fixovat komplement a iniciovat buněčnou destrukci. Ženy s PPT také mívají obvykle vyšší aktivitu komplementu. Krevní obraz však bývá bez patologického nálezu. Avšak u některých žen se můžeme při PPT setkat se zvýšenou sedimentací (9).

Sonografický nálezn může být zcela normální nebo bývá přítomna výrazná hypoechogenita tkáně a zhrubělá struktura štítné žlázy (56).

Některé změny chování žen po porodu, hlavně deprese, mohou být vyvolány právě tímto stavem (52). Lze jej ovlivnit podáváním tyroxinu či úpravou jeho dávkování u žen, kterého již užívají. Ženy s PPT by měly být dispenzarizovány (1).

## **1.2. Strategie vyšetřování poruch štítné žlázy v těhotenství**

Vzhledem k nepochybně závažným dopadům i latentních tyreopatií na ženskou fertilitu, průběh těhotenství a poporodního období by bylo ideální vyšetřovat, a to i opakovaně, již prekoncepčně funkci štítné žlázy a přítomnost protilátek proti jejím strukturám (1, 37, 38). Toto vyšetření lze nyní zajistit pouze u žen, které se léčí pro neplodnost a podstupují metody asistované reprodukce, případně u žen s opakovanými potraty či předčasným porodem v anamnéze, ačkoliv by toto opatření bylo optimálním z hlediska zdraví všech těhotných žen a jejich dětí.

A tak probíhá mezi odborníky intenzivní diskuze o nutnosti screeningu tyreopatií prováděném alespoň na počátku těhotenství. Názory na to, zda má být u těhotných žen provádět plošný screening nebo zda je vhodné vyhledávat postižené těhotné ženy na základě osobní a rodinné anamnézy, případně fyzikálního vyšetření, se diametrálně liší.

Již v roce 2004 byla publikována doporučení (65) vyšetřovat těhotné ženy a ženy, které plánují graviditu, jako preventivní opatření, jež má zabránit škodlivému vlivu nepoznané subklinické hypotyreózy. Byly definovány rizikové skupiny žen, kterým je třeba věnovat zvýšenou pozornost (Tab. 1).

### **Tabulka 1 Rizikové skupiny žen podle Surkse 2004 (65)**

---

#### **Rizikové skupiny pacientek, ohrožené vznikem subklinické hypotyreózy, které je třeba na počátku gravidity vyšetřit**

---

1. Ženy s pozitivní rodinnou anamnézou pro onemocnění štítné žlázy
  2. Ženy s pozitivní osobní anamnézou pro onemocnění štítné žlázy
  3. Ženy s pozitivním fyzikálním vyšetřením, strumou nebo klinickými příznaky snížené funkce štítné žlázy
  4. Ženy s diabetem 1. typu
  5. Ženy s jinými autoimunitními chorobami
- 

V roce 2007 byla tato doporučení dále rozpracována na základě konsensu tyreoidálních společností (1). Tato doporučení velmi podrobně řeší choroby štítné žlázy v těhotenství, jejich vyhledávání a správnou léčbu. Abalovich a spolupracovníci považují za optimální stanovení diagnózy tyreopatií již prekoncepčně. Plošný screening tyreoidálních poruch zde ovšem není doporučen. Je doporučeno vyšetření TSH, eventuálně fT4 a TPO-Ab u rizikových skupin pacientek (Tab. 2).

### **Tabulka 2 Rizikové skupiny žen podle Abaloviche 2007 (1)**

---

#### **Rizikové skupiny pacientek, které je třeba na počátku gravidity vyšetřit**

---

1. Ženy s anamnézou hypertyreózy, hypotyreózy, poporodní tyreoiditidy, operace štítné žlázy
  2. Ženy s onemocněním štítné žlázy v rodinné anamnéze
  3. Ženy se strumou
  4. Ženy s pozitivními protilátkami proti tkáni štítné žlázy (TPO-Ab, Tg-Ab, TSHR-Ab), pokud je to známo
  5. Ženy se symptomy nebo klinickými známkami hypo/hyperfunkce štítné žlázy včetně anémie, zvýšené hladiny cholesterolu, hyponatrémie
  6. Ženy s diabetem 1. typu
  7. Ženy s jinými autoimunitními chorobami
  8. Ženy, které se léčily pro neplodnost
  9. Ženy po předchozím ozáření hlavy a krku
  10. Ženy s potratem nebo předčasným porodem v osobní anamnéze
-

Dojem určitého rozporu mezi nedoporučením všeobecného screeningu a výše uvedenými skutečnostmi, budí zařazení skupiny žen s pozitivními protilátkami proti tkáni štítné žlázy (TPO-Ab, Tg-Ab, TSHR-Ab) mezi rizikové skupiny.

Dále je doporučena léčba subklinické hypotyreózy levotyroxinem (L-T4) (1). I zde se nabízí otázka, jak subklinickou hypotyreózu, která má obvykle klinicky velmi diskrétní příznaky, správně rozeznat u všech těhotných žen bez plošného vyšetřování.

Z tohoto pohledu je rovněž zajímavá práce Vaidyi a spolupracovníků, která ukázala, že pokud budou vyšetřovány pouze rizikové skupiny pacientek, pak 30% žen s hypotyreózou nebude zachyceno, a tedy ani léčeno (70). K podobným výsledkům dospěl také kolektiv našich autorů, zde by uniklo vyšetření 55% žen s tyreopatií, které neměly žádné rizikové faktory (27).

Možnost zavedení plošného screeningu s sebou přináší některé dílčí otázky, týkající se jeho praktického provádění. Jaké parametry by bylo nejvhodnější vyšetřovat? Z hlediska efektivity vynaložených nákladů (cost-effectivity) je optimální vybrat malý soubor testů, které však dávají odpověď na kladené otázky; zde jde o funkci štítné žlázy a o přítomnost autoimunity proti štítné žláze.

Jako ukazatel funkce štítné žlázy je používán TSH. Činnost štítné žlázy je i v graviditě regulována osou hypotalamus-hypofýza, avšak do tohoto regulačního mechanismu zasahují placentární hormony, především hCG. Proto jsou normální hodnoty TSH v těhotenství, zejména v prvním trimestru, fyziologicky nižší. Zdá se užitečné stanovit specifické normy pro každý trimestr gravidity zvlášť (22, 30, 50).

Jako ukazatel autoimunitního procesu bývají vyšetřovány protilátky proti tyreoperoxidáze (TPO-Ab), protože jejich zvýšené titry detekují AITD s vyšší citlivostí než například protilátky proti tyreoglobulinu Tg-Ab. Jejich vyšetřování má diagnostický i prognostický význam.

Dalším doporučovaným vyšetřením je stanovení hladiny volného tyroxinu fT4. Z literatury je znám nepříznivý vliv izolované nízké hladiny fT4 (71). Stanovení fT4 umožňuje zjistit množství biologicky dostupného tyroxinu pro těhotnou ženu a její plod. Na základě získaných informací (27, 35, 53) se zdá, že počet žen s izolovanou hypotyreoxinemií není velký. Vzhledem k omezenému množství finančních prostředků nebyl v této práci fT4 mezi screeningové testy zařazen. Z odborných i ekonomických důvodů jsme pro plošný screening zvolili TSH a TPO-Ab.

## 2. Cíle disertační práce

Tato disertační práce si klade za cíl:

1. Pokusit se co nejpřesněji určit v našich poměrech na základě zjištěných údajů prevalenci AITD u těhotných žen v neselektované populaci jednoho regionu. Získané výsledky budou porovnány s naší i zahraniční odbornou literaturou.
2. Bude provedena úprava horní hranice referenční škály pro TSH a následně zjištěné výsledky se po vyhodnocení mohou stát určitým příspěvkem do diskuze o vhodné normě pro těhotné ženy v prvním trimestru gravidity.
3. Vyšetřované ženy budou rozděleny do skupin na rizikové a nerizikové podle získaných anamnestických údajů. Zjištěná prevalence tyreopatií v těchto dvou skupinách by měla být následně vyhodnocena a srovnána.
4. V souboru vyšetřených žen bude také zhodnocena statistická významnost jednotlivých rizikových faktorů.
5. Pozornost bude rovněž věnována porovnání výskytu komplikací v těhotenství, během porodu a po porodu ve skupině žen s AITD, které budou léčeny, se skupinou žen s AITD, které nebudou léčeny.
6. Bezprostředním praktickým dopadem prováděného screeningu by mělo být zlepšení péče o těhotné ženy i matky po porodu, s minimální zátěží pro zdravé a s včasnou diagnostikou a případně i léčbou, pro nemocné.
7. Výsledky získané touto studií mohou být příspěvkem k diskuzi, která nyní probíhá mezi odborníky na téma, zda je optimálním řešením plošný screening nebo vyšetřování rizikových skupin pacientek a případně podle jakého klíče by bylo nejvhodnější ženy, které je třeba testovat, vybírat.

### **3. Soubor nemocných, vyšetřovací metody, statistická analýza**

#### **3.1. Základní screening v Havlíčkově Brodě**

Od 01. 01. 2004 do 31. 08. 2008 jsme vyšetřili hladinu TSH a TPO-Ab u 2948 těhotných žen při první návštěvě u gynekologa; medián 9. týden gravidity. Díky tomuto screeningu byla vyšetřena na počátku gravidity podstatná část těhotných žen, tj. 76,9%, z regionu Havlíčkův Brod, které porodily v příslušném období své děti na Gynekologicko-porodnickém oddělení Nemocnice Havlíčkův Brod.

##### **3.1.1. Organizace plošného screeningu**

Na vyšetření se významným způsobem podíleli gynekologové ze spádového území gynekologicko-porodnického oddělení Nemocnice Havlíčkův Brod. Regionálním gynekologům jsme nabídli, aby mezi hodnoty zjišťované při první kontrole v těhotenství byly zařazeny dvě proměnné související se štítnou žlázou. Na základě ústní i písemné informace (Příloha 1) vysvětlili gynekologové těhotným ženám důvody pro tyreoidální screening i eventualitu, že mohou být nadále sledovány také endokrinologem, a získali od nich informovaný souhlas. Projekt schválila příslušná etická komise.

Odběr krve probíhal vždy mezi 7:00-9:00 ráno, těhotné ženy přišly k odběru nalačno. Vzorky séra byly posílány do RIA laboratoře Nemocnice Havlíčkův Brod, která je v regionu zodpovědná též za standardní prenatální screening.

##### **3.1.2. Laboratorní testy použité ve screeningu a hodnoty rozhodující o endokrinologickém vyšetření (cut-off)**

Získané vzorky séra byly testovány na TSH, TPO-Ab. TSH (referenční rozmezí, RR 0,15–5,0 mIU/l) bylo měřeno prostřednictvím setu IRMA (Immunotech, Beckman Coulter, Praha, Česká republika) a TPO-Ab (RR <12 IU/ml) byly stanovovány pomocí setu RIA (Immunotech, Beckman Coulter). Mezisériový variační koeficient (CV) byl 5,5 % pro TSH; 7,5 % pro TPO-Ab.

Doporučené hraniční hodnoty pro screening v těhotenství byly a jsou předmětem sporů. Jak bylo zmíněno výše, obecně se přijímá tvrzení, že hodnoty TSH v prvním trimestru jsou nižší; nedávná studie z naší země dokonce navrhuje 3,67 mIU/l jako horní

limit RR v této populaci (61). Postupně jsme po vyhodnocení dílčích výsledků screeningu horní mez RR modifikovali.

Od 01. 01. 2004 do 15. 07. 2005 jsme používali rozmezí platné pro běžnou populaci bez rozdílu pohlaví, věku a zdravotního stavu TSH 0,15-5,0 mIU/l. V tomto časovém období bylo vyšetřeno 999 těhotných žen. Všechny ženy s hodnotami TSH >5,0 mIU/l jsme pozvali k návštěvě endokrinologické ambulance. Od 16. 07. 2005 do 19. 09. 2007 jsme k endokrinologickému vyšetření zvali ženy s TSH >2,5 mIU/l. Tento horní limit jsme stanovili na podkladě literárních údajů a zkušeností jiných autorů (41). Během tohoto časového intervalu bylo v základním screeningu vyšetřeno 1415 těhotných. Po zhodnocení výsledků jsme tuto mez přehodnotili a od 20. 09. 2007 do 31. 08. 2008 jsme za pozitivní považovali ženy s TSH >3,5 mIU/l, což je blízké hodnotě, kterou na závisle na našem screeningu a jeho výsledcích navrhla také jiná skupina autorů studie, která nedávno probíhala v ČR (61). V této třetí fázi základního screeningu jsme vyšetřili 534 těhotných žen. Gravidní ženy s TSH pod RR (0,15 mIU/l) byly k návštěvě endokrinologa pozvány vždy.

Pozitivitu TPO-Ab jsme posuzovali též na základě našich předešlých zkušeností s touto metodou a rozhodli jsme se pozvat do endokrinologické ordinace všechny ženy s TPO-Ab >20 IU/ml.

Vzhledem k předpokládanému dobrému jodovému zásobení v kraji Vysočina, nebyla jodurie vyšetřována. Avšak pacientky byly svými ošetřujícími gynekology dotazovány na suplementaci jódem. V případech, kdy neuzívaly žádný multivitaminový přípravek pro těhotné ani jodid v jiné formě, byl jim předepsán jodid 100 ug/den.

Při pozitivním výsledku screeningu byly všechny ženy endokrinologicky vyšetřeny poprvé na počátku těhotenství a podruhé tři měsíce po porodu a to i v případě, že endokrinologické vyšetření na počátku těhotenství bylo negativní.

Toto endokrinologické vyšetření probíhalo v endokrinologické ambulanci II. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Pokud nebylo z nějakých vážných důvodů, například zdravotních, možné, aby se těhotná dostavila k vyšetření do Fakultní nemocnice v Hradci Králové, proběhlo vyšetření v endokrinologické ambulanci Nemocnice Havlíčkův Brod. Ovšem tyto pacientky nebyly do hodnocení této studie zařazeny.

### **3.1.3. Dotazník a rizikové skupiny patientek**

Klinický dotazník, který pacientky vyplnily před screeningovým vyšetřením, nám měl



pomoci definovat rizikovou skupinu pacientek a zároveň odlišit skupinu těhotných žen, které jsou již pro onemocnění štítné žlázy léčeny (Příloha 1).

Protože jsme s naší výzkumnou prací začínali na podzim 2003, drželi jsme se při sestavování tohoto dotazníku tehdy obecně uznávaných rizikových faktorů, jak je poté v roce 2004 definoval ve své souhrnné publikaci Surks et al. 2004 (65), viz Tab. 1. Navíc jsme v dotazníku věnovali pozornost předchozím spontánním potratům, které byly mezi rizikové faktory zařazeny až následujícím společným stanoviskem definovaným v práci Abaloviche et al. v roce 2007 (1). Tyto údaje jsme upřesňovali také dotazy u ošetřujících gynekologů.

Kouření bývá považováno za rizikový faktor některých tyreopatií, proto byla jedna otázka zaměřena také na tuto problematiku. Je totiž známo, že až 20% gravidních žen v naší populaci kouří (29).

Nežádá se stávalo, že pacientky vyplnily dotazník v gynekologické ambulanci, ale později při vlastním endokrinologickém vyšetření, v případě pozitivního screening, ještě upřesňovaly, případně doplňovaly údaje vesměs z rodinné anamnézy.

Při sestavování dotazníku jsme se snažili nejen o zaměření dotazníku na potenciální rizika výskytu tyreopatií i o jejich maximální postižení, ale také o jednoduchost a srozumitelnost dotazníku pro laiky, kteří ho budou vyplňovat. Nepředpokládali jsme asistenci lékaře či zdravotní sestry při odpovědích pacientek na jednotlivé otázky. Důležité anamnestické údaje od kolegů gynekologů jsme získávali mimo dotazník ze záznamů na výměnném listu, který byl obvykle přikládán k žádance na laboratorní vyšetření, případně i přímým kontaktem s jednotlivými lékaři.

## **3.2. Endokrinologické vyšetření v Hradci Králové**

### **3.2.1. Klinické vyšetření, rizikové faktory**

Na základě screeningu jsme endokrinologicky vyšetřili 567 těhotných žen. Vyšetření zahrnovalo detailní osobní i rodinou anamnézu a fyzikální vyšetření, při němž se pozornost speciálně věnovala rizikovým faktorům, definovaným v práci Surkse a posléze rovněž konsensuálními metodickými pokyny (1, 65).

### 3.2.2. Laboratorní testy

Protože endokrinologické vyšetření probíhalo na jiném pracovišti než základní screening, byly vzorky zpracovány jinou laboratoří (Oddělení nukleární medicíny, Fakultní nemocnice v Hradci Králové), avšak rovněž radioizotopovými metodami stejného výrobce se stejným RR pro TSH a TPO-Ab. Navíc byly provedeny testy na volný tyroxin (fT<sub>4</sub>, RIA, RR 11–23 pmol/l, CV 8,4 %), volný trijodotyronin (fT<sub>3</sub>, RIA, RR 2,5–5,7 pmol/l, CV 6,4 %) a Tg-Ab (RIA, RR <100 IU/ml, CV 10,4 %), případně TSHR-Ab (0–2 U/l), tyreoglobulin (0–25 U/l), vše rovněž Immunotech, Beckman Coulter.

Odběry krve na tomto pracovišti probíhaly z organizačních důvodů obvykle mezi 12:00–15:00 hodinou.

### 3.2.3. Ultrazvukové vyšetření

Dále následovalo ultrazvukové vyšetření štítné žlázy (Hewlett Packard Image Point a Toshiba Nemio, 9 MHz lineární sonda s Dopplerovským zobrazováním). Byl odhadnut objem štítné žlázy a její struktura hodnocena z hlediska homogenity, echogenicity a vaskularity, což bylo zejména cenné v případech podezření na AITD, přičemž bylo použito modifikované semikvantitativní stupnice: 1 – normální, 2 – hraniční, 3 – podezřelý, 4 – typický (42, 56). Při vyšetření byly posouzeny případné ložiskové změny tkáně štítné žlázy a případně provedena FNAC.

### 3.2.4. Diagnóza Hashimotovy tyreoiditidy

Diagnóza HT byla také skórována (1–4). Vedle TPO-Ab pozitivita a hladiny TSH byl vodítkem při stanovení diagnózy HT také UZ obraz struktury štítné žlázy.

**HT nepravděpodobná, skóre 1**, jsme označovali situaci, kdy byly laboratorní nálezy v mezích normálních hodnot, pouze bylo izolovaně vyšší TSH, UZ nález měly tyto ženy obvykle normální 1 nebo hraniční 2.

**HT nelze vyloučit, skóre 2**, jsme stanovovali, když byly laboratorní nálezy hraniční nebo lehce pozitivní a UZ byl obraz hraniční 2, výjimečně normální 1. Toto skóre jsme použili i v případě, že bylo UZ obraz nutno označit jako podezřelý 3 a laboratorní nálezy byly v mezích normálních hodnot.

**HT suspektní, skóre 3**, jsme používali v případech, že byly laboratorní nálezy pozitivní, ale nevyhraněné pro HT a UZ obraz hraniční 2 nebo podezřelý 3. Toto skóre jsme stanovili i tam, kde byl UZ obraz typický pro HT, tedy skóre 4, ale laboratorní nálezy nenasvědčily pro tuto diagnózu.

**HT jistá, skóre 4**, jsme označovali situaci, kdy byl UZ obraz 3-4 a také laboratorní nálezy svědčily pro HT.

### **3.2.5. Léčba levotyroxinem**

V našem souboru jsme zpočátku léčili TPO-Ab pozitivní ženy jen při TSH > 2,5 mIU/l, teprve na základě nedávno publikovaných literárních dat (49) byla zahájena léčba i u žen s TSH nižším. Jelikož optimálními hodnotami TSH v těhotenství se zdají být hodnoty ve spodní části normálu (6), byla léčba zacílena na udržení hodnot TSH <2,5 mIU/l (41).

V případě potřeby jsme dávku L-T4 upravovali při další návštěvě o 4 týdny později. Kromě toho byla léčba zahájena u pacientek s nepotvrzenou dg. HT (klasifikace 1-2), ale s TSH soustavně >2,5 mIU/l.

## **3.3. Statistické zpracování výsledků**

### **Použité statistické metody:**

#### **Testování statistických hypotéz**

1. Test nezávislosti v kontingenční tabulce
2. Dvouvýběrový t-test
3. Test dobré shody s multinomickým rozdělením

#### **Modelování závislosti náhodných veličin**

4. Logitová analýza s odhadem parametrů metodou maximální věrohodnosti
5. Test významnosti parametrů modelu poměrem věrohodnosti

### **Popis jednotlivých metod**

#### **1. Test nezávislosti v kontingenční tabulce**

Byl použit pro testování závislosti dvou diskretních dvouhodnotových znaků (např. „výskyt spontánního potratu“ a „TSH/TPO pozitivní test“).

Test vychází z četností výskytu možných variant (např. spontánní potrat-pozitivní test, spontánní potrat negativní test...) pozorovaných u jednotlivých těhotných žen. Na

základě těchto četností je vypočtena veličina, která se následně porovná s tabulkovou hodnotou tzv. chi-kvadrát rozdělení.

## **2. Dvouvýběrový t-test**

Byl použit pro testování závislosti spojitého a diskrétního dvouhodnotového znaku (např. „délka plodu“ a „TSH/TPO pozitivní test“).

Test vychází z porovnání aritmetických průměrů hodnot spojitého znaku pozorovaných u jednotlivých rodiček (průměrná délka plodu pro pozitivní test, průměrná délka plodu pro negativní test). Na základě obou průměrů je vypočtena veličina, která se následně porovná s tabulkovou hodnotou tzv. t-rozdělení.

## **3. Test dobré shody s multinomickým rozdělením**

Byl použit pro testování shody četností narozených dívek, resp. chlapců v jednotlivých skupinách rodiček s celosvětově udávaným podílem.

Test vychází z porovnání pozorovaných a očekávaných četností (např. chlapců se narodilo 51,6%, očekáváno bylo 51,8%, ...). Na základě tohoto porovnání je vypočtena veličina, která se následně porovná s tabulkovou hodnotou tzv. chi-kvadrát rozdělení.

## **4. Logitová analýza s odhadem parametrů metodou maximální věrohodnosti**

Metoda umožňuje sestavit model pravděpodobnosti výskytu určitého jevu na základě vysvětlujících (diskrétních i spojitých) faktorů (např. výskyt spontánního potratu v závislosti na údajích uvedených těhotnou v dotazníku a výsledcích provedených TSH/TPO-Ab testů).

Pomocí metody maximální věrohodnosti je určen odhad parametrů modelu, které lze následně interpretovat jako míra vlivu jednotlivých faktorů na pravděpodobnost výskytu sledovaného jevu.

## **5. Test významnosti parametrů modelu poměrem věrohodnosti**

Test poměrem věrohodnosti umožňuje nalézt ty parametry modelu logitové analýzy, které jsou statisticky nevýznamné a neovlivňují tedy pravděpodobnost výskytu sledovaného jevu. Výsledkem je model závislosti obsahující pouze statisticky významné faktory.

## 4. Výsledky

### 4.1. Základní screening v Havlíčkově Brodě

#### 4.1.1. Charakteristika vyšetřené skupiny těhotných žen

Základní charakteristiku 2948 těhotných žen vyšetřených ve screeningu uvádí Tab. 3.

**Tabulka 3 Charakteristika kompletního souboru vyšetřených těhotných žen (n = 2948)**

Statistická veličina	Průměr	Medián	Interkvartilové rozpětí
Věk [roky]	28	28	26-31
Týden těhotenství	10	9	8-11
TSH [mIU/l]	2,2	1,8	1,1-2,7
TPO-Ab[IU/ml]	13,4	3,5	2,5-5,1

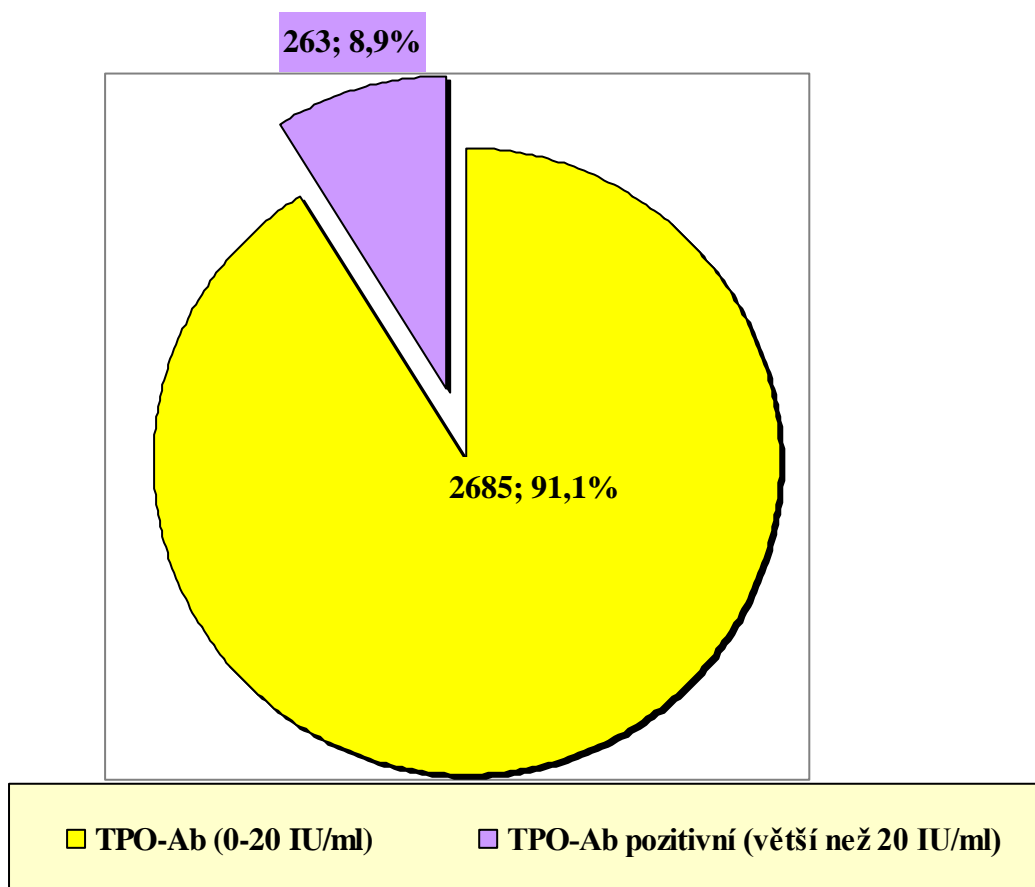
#### 4.1.2. Popis výsledků získaných základním screeningem TSH a TPO-Ab

Z celkového počtu 2948 vyšetřených bylo 263 žen (8,9%) TPO-Ab pozitivních (Obr. 2). Z nich většina (190, tj. 72,2%) byla nominálně eutyroidní, tedy jejich TSH bylo v intervalu 0,15-5,0 mIU/l. 2685 žen (91,1%) mělo TPO-Ab negativní.

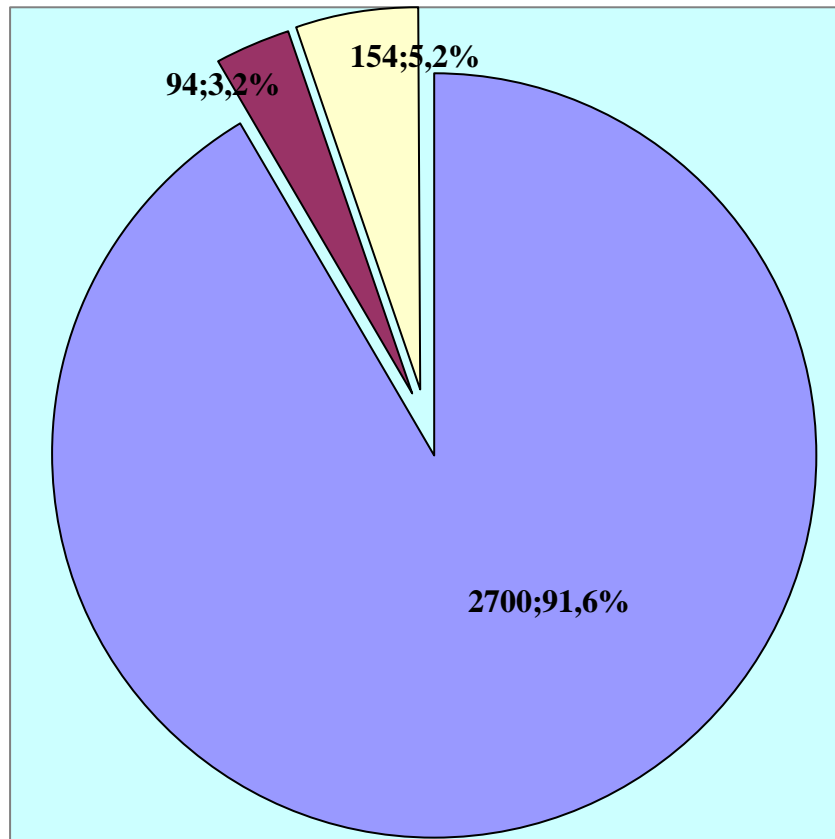
Použijeme-li pro hodnocení funkce štítné žlázy standardní RR naší metody (Obr. 3), pak normální funkci mělo 2700 žen (91,6%), suprimovaný TSH (pod 0,15 mIU/l) naznačující hypertyreózu mělo 94 žen (3,2%) a zvýšený TSH (nad 5 mIU/l) naznačující hypotyreózu mělo 154 žen (5,2%).

Kombinace abnormálních nálezů u téže ženy nebyla vzácná (Obr. 4), takže např. 63 ženy (2,1%) měly současně vyšší TSH a pozitivitu TPO-Ab, 10 žen (0,3%) mělo suprimované TSH a pozitivitu TPO-Ab (Obr. 4).

**Obrázek 2 Výsledky stanovení TPO-Ab v rámci základního screeningu u 2948 žen**



**Obrázek 3 Výsledky stanovení TSH v rámci základního screeningu u 2948 žen**

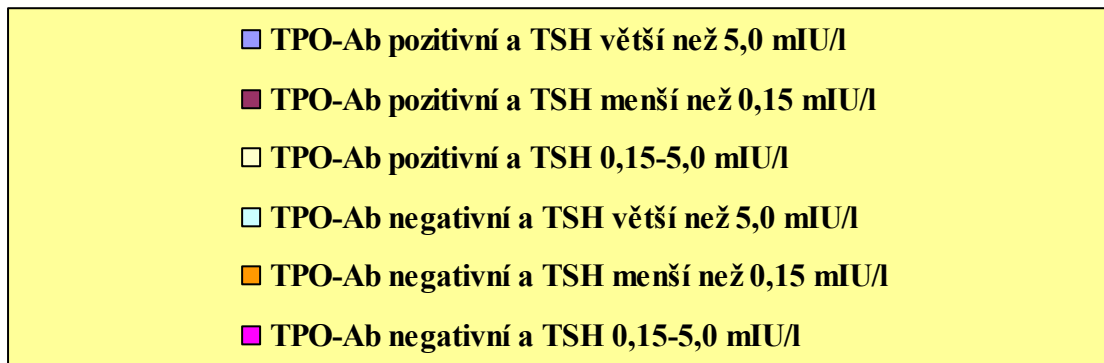
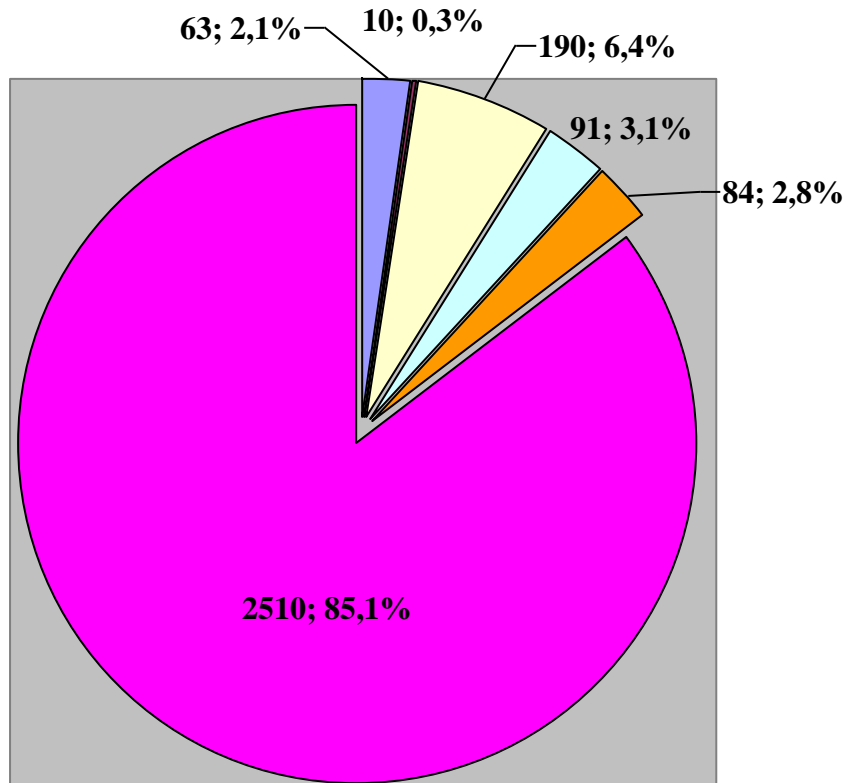


■ TSH 0,15-5,0 mIU/l ■ TSH méně než 0,15 mIU/l ■ TSH více než 5,0 mIU/l

**Tabulka 4 Počet vyšetřených těhotných žen s pozitivními a negativními TPO-Ab v jednotlivých intervalech podle hladiny TSH**

TSH m U/l]	TPO-Ab pozitivní	TPO-Ab negativní	celkem
<b>TSH &gt; 5,0</b>	63 (2,1%)	91 (3,1%)	154 (5,2%)
<b>TSH &lt; 0,15</b>	10 (0,3%)	84 (2,8%)	94 (3,2%)
<b>TSH 0,15-5,0</b>	190 (6,4%)	2510 (85,1%)	2700 (91,5%)
<b>celkem</b>	263 (8,9%)	2685 (91,1%)	2948 (100%)

**Obrázek 4** Pacientky s pozitivním screeningem TSH nebo TPO-Ab; případně TSH a TPO-Ab



Celkem 438 vyšetřených (14,9%) mělo minimálně jednu abnormalitu. Všem těmto ženám bylo nabídnuto endokrinologické vyšetření.

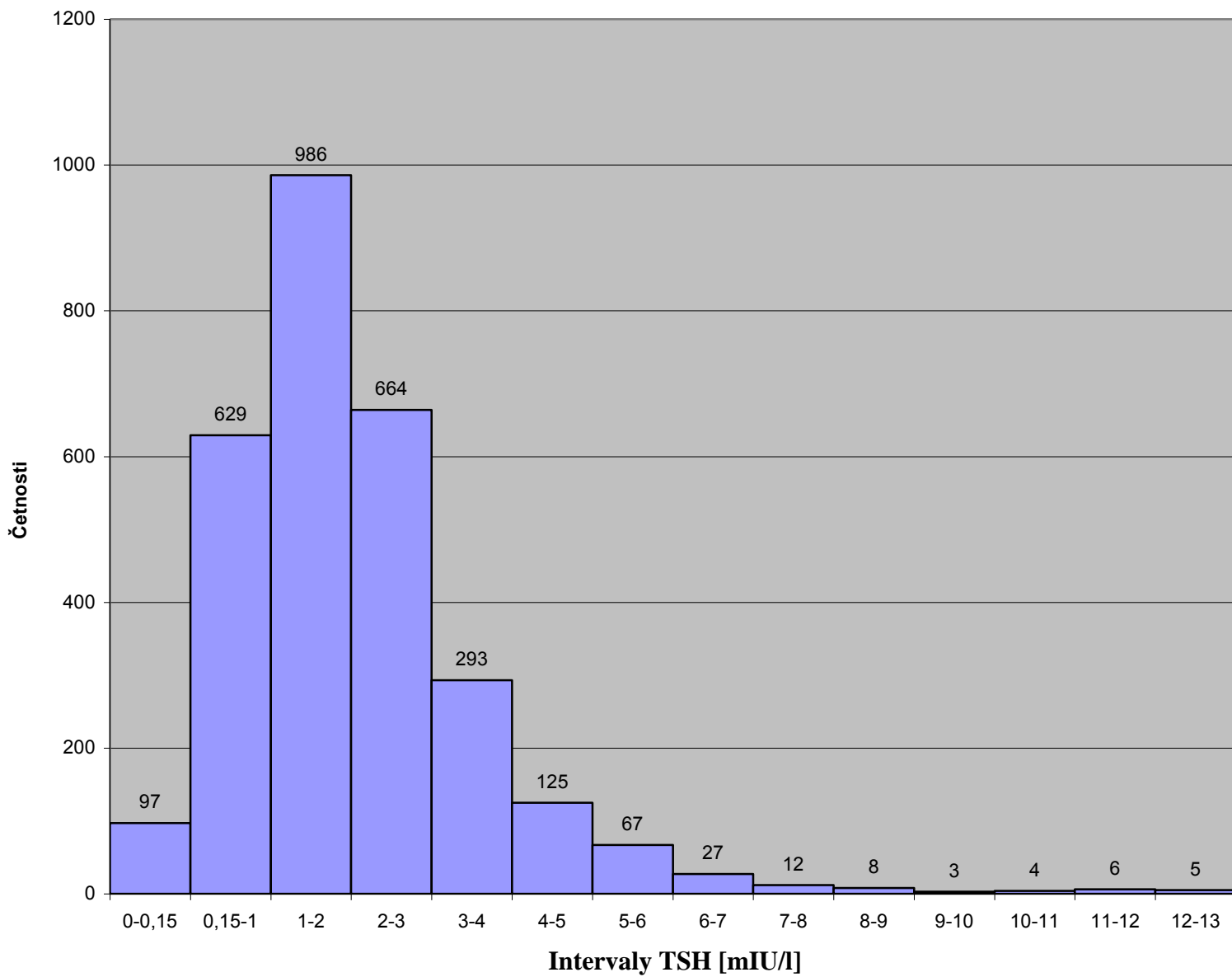


#### **4.1.3. Pokus o modelování vhodných mezí pro normální hodnoty TSH v prvním trimestru gravidity**

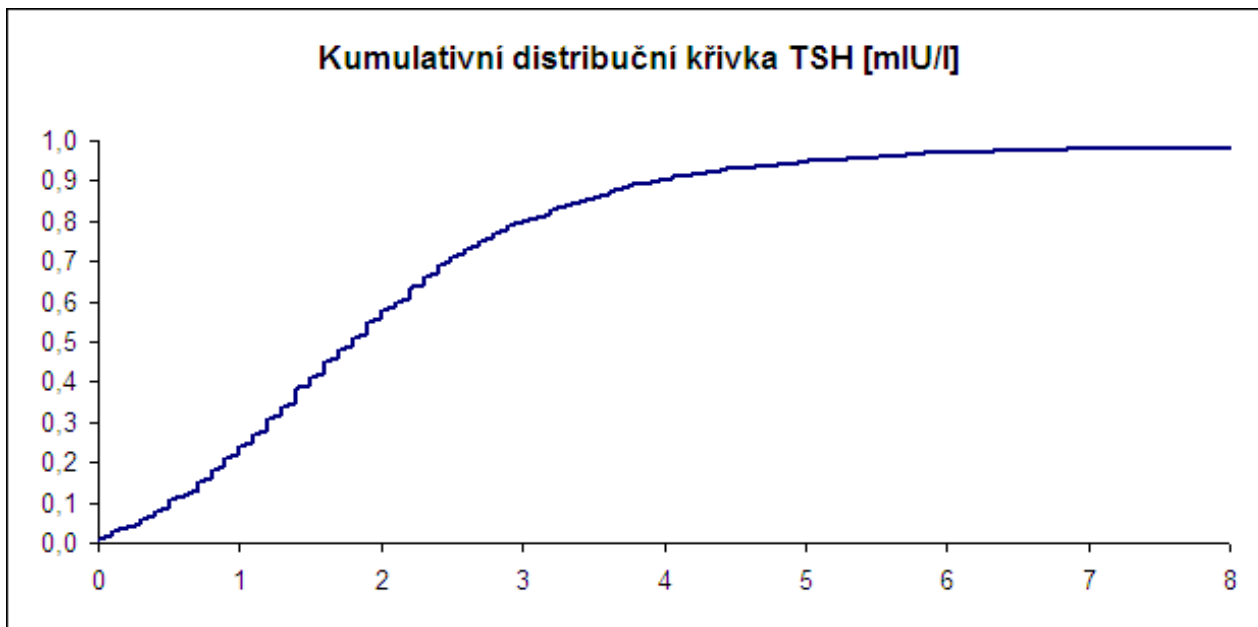
Abychom mohli co nejlépe porovnat výsledky screeningu ve třech skupinách a zhodnotit, který interval byl pro screening dostatečně efektivní a co možná nejméně zatěžující pro zdravé těhotné, sestavili jsme histogram TSH (Obr. 5). Histogram znázorňuje rozložení hodnot TSH v celé skupině 2948 těhotných žen. Na základě zhodnocení rozložení hodnot TSH ve vyšetřeném souboru žen a v souladu se získanými výsledky endokrinologického vyšetření je zřejmé, že vhodnějším intervalem pro normální hodnoty TSH v prvním trimestru gravidity je 0,15-3,5 mIU/l než interval 0,15-2,5 mIU/l.

Obrázek 5 Histogram rozdělení TSH [mIU/l] v celém souboru vyšetřených žen

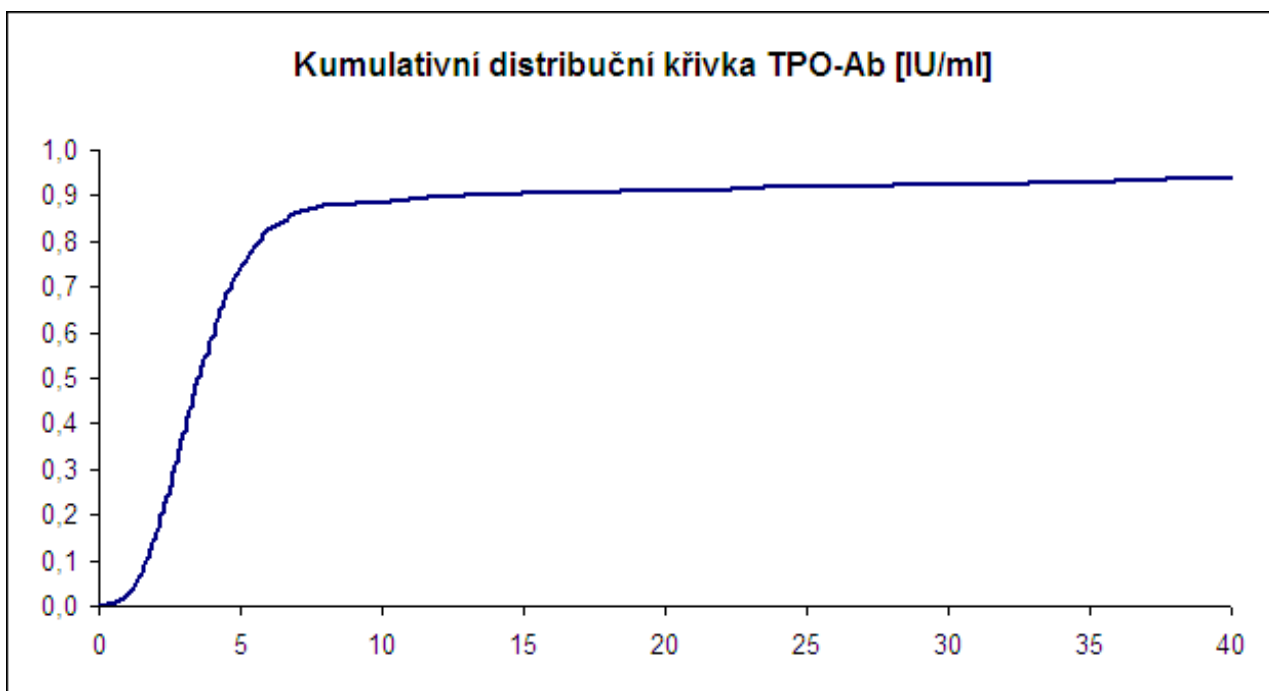
### HISTOGRAM ROZDĚLENÍ TSH



**Obrázek 6 Kumulativní distribuční křivky TSH a TPO-Ab v celém vyšetřeném souboru žen n=2948**



**TSH [mIU/l]**



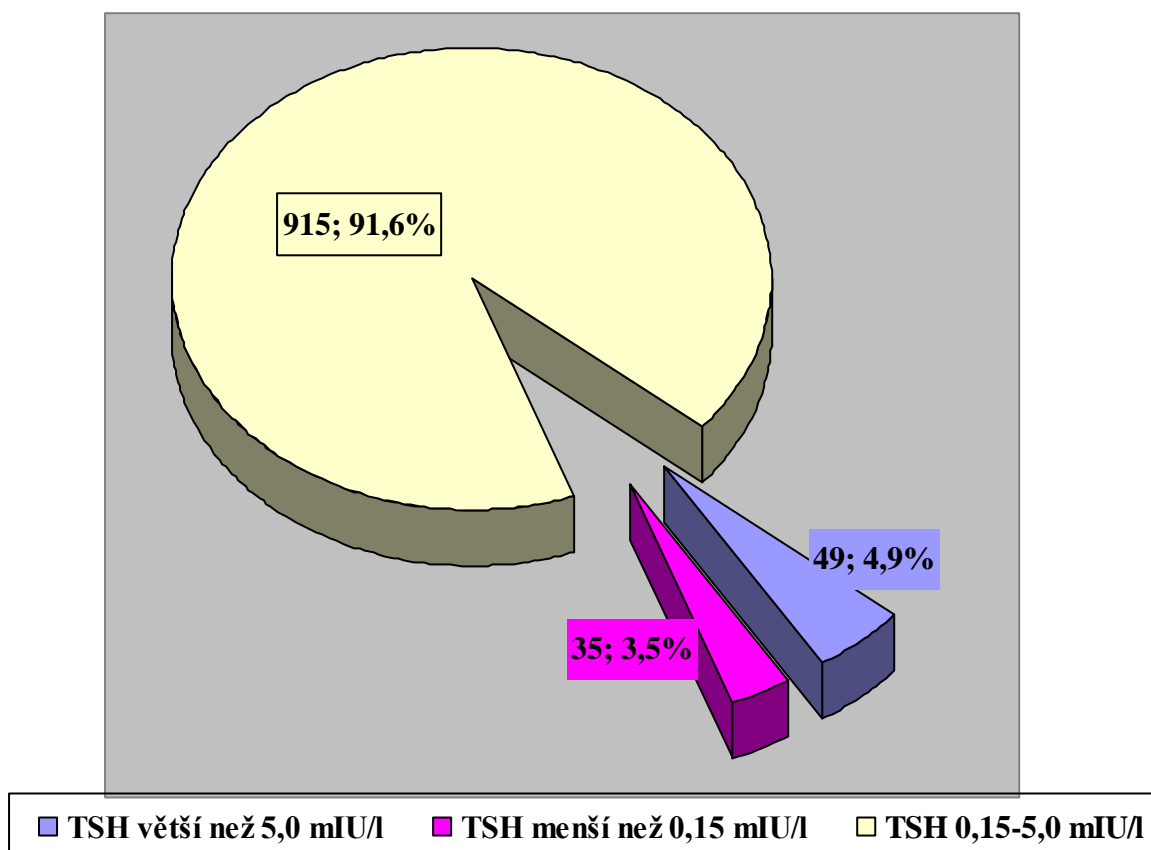
**TPO-Ab [IU/ml]**

Od 01. 01. 2004 do 15. 07. 2005 jsme za pozitivní nález ve screeningu považovali TSH mimo interval 0,15-5,0 mIU/l. V tomto období jsme vyšetřili v základním screeningu (TSH, TPO-Ab) první skupinu 999 žen. TSH větší než 5,0 mIU/l mělo 49 žen, to bylo 4,9%. Suprimované TSH tedy menší než 0,15 mIU/l mělo 35 žen, tj. 3,5%. TSH v intervalu 0,15-5,0 mIU/l mělo 915 vyšetřených těhotných, to činilo 91,6%. Počet žen s pozitivním vyšetřením TPO-Ab byl 92, tj. 9,2%.

Endokrinologické vyšetření bylo nabídnuto 154 (15,4%) ženám, které měly pozitivní alespoň jednu z vyšetřovaných hodnot. K vyšetření se do endokrinologické ambulance II. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové dostavilo 129 (83,8%) pacientek s pozitivními hodnotami ze screeningu.

### **Obrázek 7 Hodnoty TSH stanovené od 01. 01. 2004 do 15. 07. 2005 u 999 těhotných žen**

Rozmezí normálních hodnot pro TSH 0,15-5,0 mIU/l



Protože hladiny TSH u těhotných žen zejména v prvním a druhém trimestru bývají ovlivněny vzrůstajícími hladinami hCG, pokusili jsme se zúžením intervalu pro normální hodnoty TSH zvýšit výtěžnost screeningu v souladu se s informacemi získanými z literatury (40).

V dalším období 16. 07. 2005 do 19. 09. 2007 jsme zpřísnili kritéria pro pozitivitu TSH a za pozitivní nález ve screeningu považovali TSH mimo interval 0,15-2,5 mIU/l. V tomto období jsme vyšetřili v základním screeningu (TSH, TPO-Ab) druhou skupinu 1415 gravidních žen. TSH větší než 5,0 mIU/l mělo 83 žen, to bylo 5,9% z celkového počtu 1415 těhotných v této skupině. Ovšem TSH vyšší než 2,5 mIU/l mělo 403 těhotných, tj. 28,5%. Suprimované TSH tedy menší než 0,15 mIU/l mělo 43 žen, tj. 3,0%. Pozitivní TPO-Ab mělo 117 vyšetřených žen, což bylo 8,3% z celkového počtu 1415 těhotných v této druhé skupině.

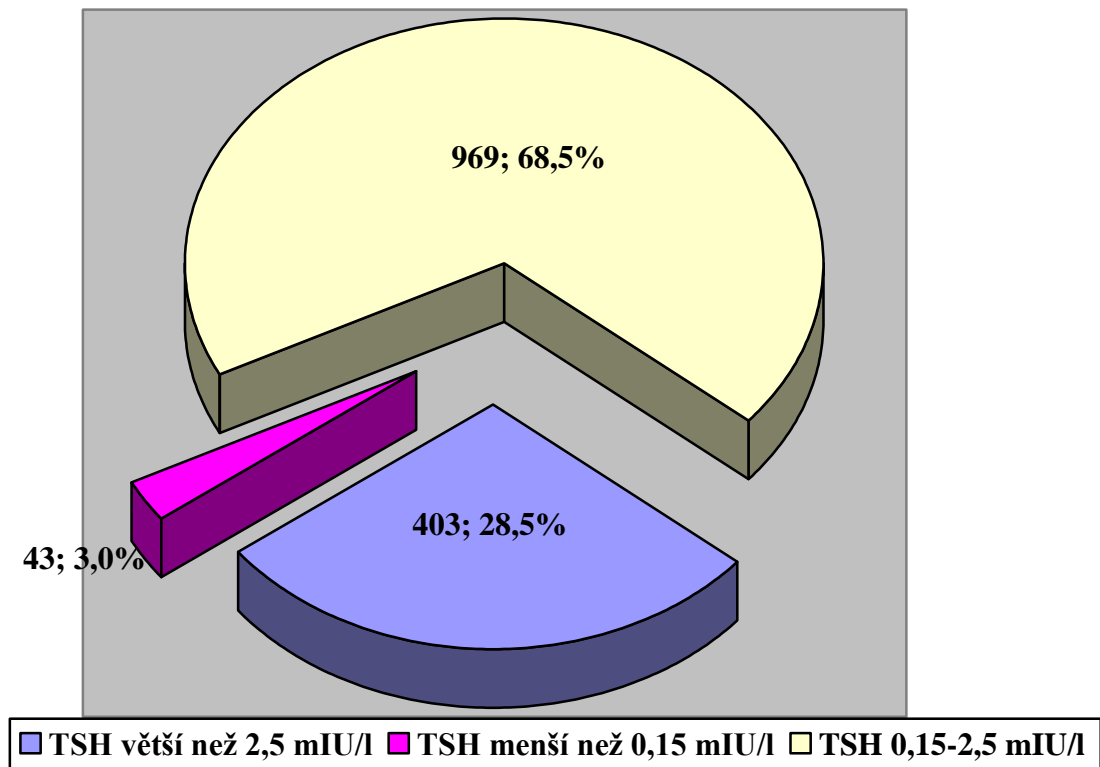
Endokrinologické vyšetření bylo nabídnuto 489 pacientkám. Což byla více než třetina vyšetřených těhotných žen, přesně 34,6%. To už je z praktického hlediska velká zátěž pro endokrinologickou ordinaci, a přitom výtěžnost takto široce pojatého screeningu (hodnocená pozitivními prediktivními hodnotami, viz dále) výrazně klesá.

K endokrinologickému vyšetření do Hradce Králové se jich nakonec dostavilo 351, tedy 71,8% ze všech pozvaných žen.

Po dílčím zhodnocení výsledků zpřísněného screeningu jsme interval pro normální hodnoty TSH u těhotných žen v prvním trimestru gravidity dále modifikovali. Pro další hodnocení jsme použili rozmezí normálních hodnot TSH 0,15-3,5 mIU/l.

**Obrázek 8 Hodnoty TSH stanovené od 16. 07. 2005 do 19. 09. 2007 u 1415 těhotných žen**

Rozmezí normálních hodnot pro TSH 0,15-2,5 mIU/l

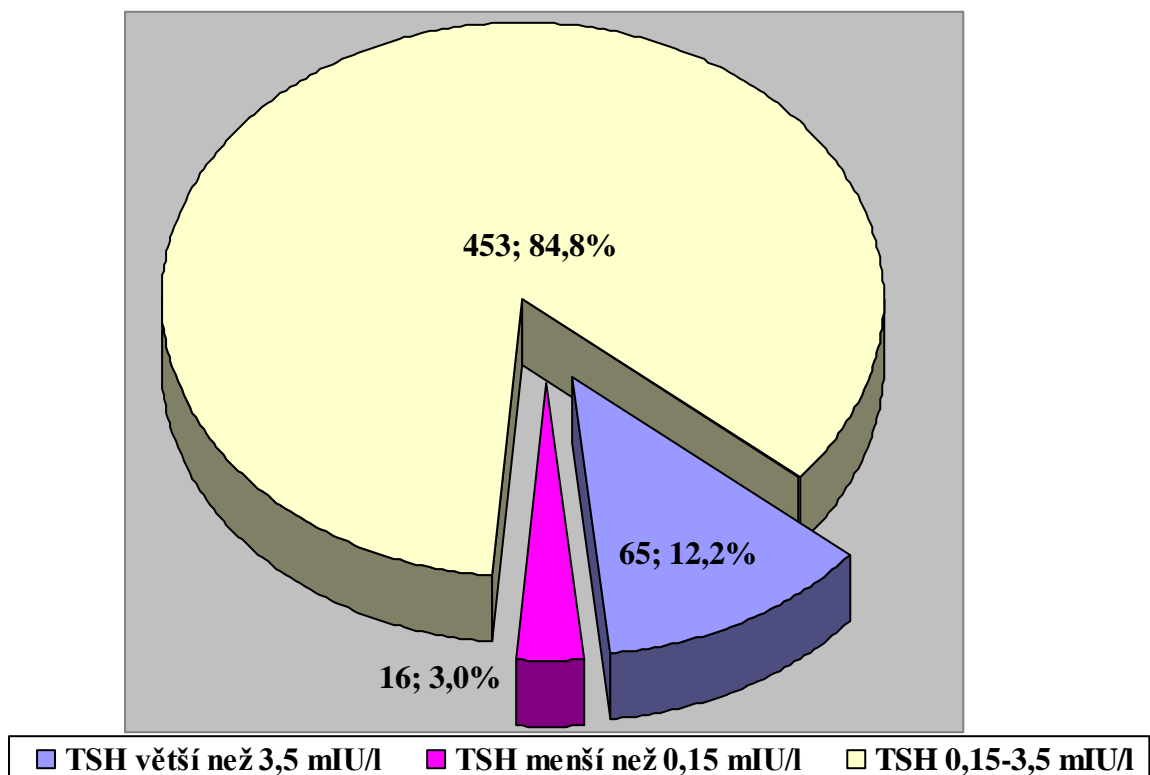


V období od 20. 09. 2007 do 31. 08. 2008 jsme vyšetřili v základním screeningu (TSH, TPO-Ab) třetí skupinu 534 gravidních žen. TSH větší než 5,0 mIU/l mělo 22 žen, to bylo 4,1%. Ovšem TSH vyšší než 3,5 mIU/l mělo 65 těhotných, tj. 12,2%. Suprimované TSH tedy menší než 0,15 mIU/l mělo 16 žen, tj. 3,0%. TSH v intervalu 0,15-5,0 mIU/l mělo 496 vyšetřených těhotných, to činilo 92,9%. TSH v intervalu 0,15-3,5 mIU/l mělo 453 gravidních, to činilo 84,8% vyšetřených žen.

Počet žen s pozitivními protilátkami proti tyreoperoxidáze TPO-Ab byl 54, tj. 10,1% žen. 111 (20,7%) pacientkám, u nichž byly pozitivní protilátky TPO-Ab nebo měly hodnoty TSH mimo interval 0,15-3,5 mIU/l bylo nabídnuto endokrinologické vyšetření. Vyšetření postoupilo 87 gravidních žen, což bylo 75,4% pozvaných žen.

## Obrázek 9 Hodnoty TSH stanovené od 20. 09. 2007 do 31. 08. 2008 u 534 těhotných žen

Rozmezí normálních hodnot pro TSH 0,15-3,5 mIU/l



### 4.2. Endokrinologické vyšetření v Hradci Králové

#### 4.2.1. Charakteristika endokrinologicky vyšetřené skupiny těhotných žen

Celkem bylo k endokrinologickému vyšetření pozváno 754 těhotných žen s pozitivními TPO-Ab nebo s hladinou TSH mimo zvolený interval. Do endokrinologické ambulance II. interní kliniky Fakultní Nemocnice Hradec Králové se dostavilo 572 žen, což je 75,9% ze všech žen s pozitivním vyšetřením TSH nebo TPO-Ab v základním screeningu. Z těchto žen bylo 567, tj. 99,1% kompletně vyšetřeno. 5 žen bylo vyšetřeno v Hradci Králové jen částečně, některá vyšetření proběhla v Havlíčkově Brodě. Zbylých 182 žen nemělo vyšetření zájem, navštěvovalo jiného endokrinologa nebo bylo ze zdravotních důvodů vyšetřeno v endokrinologické ambulanci Nemocnice v Havlíčkově Brodě. Těhotné ženy vyšetřené v jiné endokrinologické ambulanci nebyly do této studie zařazeny.

**Tabulka 5 Charakteristika souboru žen s pozitivním screeningem, které byly podrobně vyšetřeny v endokrinologické ambulanci II. interní kliniky v Hradci Králové (n= 567)**

	<b>průměr</b>	<b>medián</b>	<b>interkvartilové rozpětí</b>
<b>věk (roky)</b>	28,52	28	25 – 31
<b>TSH [mIU/l]</b>	2,7	2,2	1,4 – 3,2
<b>fT4 [pmol/l]</b>	12,1	12,0	10,7 – 13,2
<b>fT3 [pmol/l]</b>	3,0	3,0	2,7 – 3,3
<b>TPO-Ab [IU/ml]</b>	70,0	17,7	8,0 – 54,3
<b>TG-Ab [IU/ml]</b>	125	62,1	34,3 – 111,0
<b>TSHR-Ab [IU/ml]</b>	0,28	0,0	0,0 – 0,0
<b>UZ volum [ml] štítné žlázy</b>	11,5	12,0	9,0 – 14,0
<b>stupeň UZ změn</b>	2,38	2	2-3

#### **4.2.2. Výsledky endokrinologického vyšetření žen s pozitivním základním screeningem**

V rámci endokrinologického vyšetření bylo vedle klinického a laboratorního vyšetření provedeno také sonografické vyšetření štítné žlázy u všech 567 pacientek. Byla stanovena velikost štítné žlázy a pozornost jsme pochopitelně věnovali také její struktuře. Při hodnocení struktury štítné žlázy při vyšetření ultrazvukem, jsme hodnotili echogenitu tkáně štítné žlázy a její vaskularizaci.

**Tabulka 6 Rozdělení pacientek, u kterých byla provedena sonografické vyšetření štítné žlázy, podle stupně změn její struktury a prokrvení (42)**

<b>Hodnocení UZ struktury 1-4</b>	<b>Počet žen ve skupině</b>
1 (normal)	90
2 (mild)	248
3 (moderate)	151
4 (marked)	78
<b>Celkem</b>	<b>567</b>



78 (13,8%) těhotných žen mělo při sonografickém vyšetření štítné žlázy nepochybné změny struktury odpovídající obrazu AITD; 151 (26,6%) pacientek mělo změny v UZ obraze suspektní pro obraz probíhající AITD. 248 (43,7%) gravidních žen nemělo zcela normální sonografický obraz tkáně štítné žlázy, velmi často bylo přítomno zvýšené prokrvení štítné žlázy. U 90 (15,9%) vyšetřených těhotných byl sonografický obraz zcela normální, bez patologického nálezu. Ze 160 žen TPO-Ab pozitivních v základním screeningu mělo 138 změny UZ obrazu štítné žlázy stupně 3-4, tj. 86,3%.

Nejčastěji se vyskytující AITD v graviditě byla HT, bylo třeba věnovat pozornost velkou pozornost přesnosti, s jakou bude tato diagnóza stanovena (viz výše kapitola 3.2.4.). Následně jsme soubor dělili i na ženy s HT (3,4) a ženy, které nemají HT (1,2), např. pro účely pozitivní prediktivní hodnoty.

**Tabulka 7 Rozdělení souboru vyšetřených žen podle stupně změn svědčících pro přítomnost Hashimotovy tyreoiditidy, léčby L-T4 a přítomnosti TPO-Ab (n= 565)**

<b>Hashimotova tyreoiditida 1-4</b>	<b>Celkem</b>	<b>Neléčeno</b>	<b>Léčeno L-T4</b>	<b>TPO-Ab pozitivní</b>
<b>1</b>	208	178	30	4
<b>2</b>	106	87	19	18
<b>3</b>	85	48	37	38
<b>4</b>	166	60	106	122

**Tabulka 8 Diagnostický a terapeutický závěr endokrinologického vyšetření pozitivně screenovaných žen v jednotlivých fázích screeningu**

<b>Endokrinologický závěr</b>	<b>1. fáze N<sub>1</sub>=129</b>	<b>2. fáze N<sub>2</sub>=351</b>	<b>3. fáze N<sub>3</sub>=87</b>	<b>Celkem N=567</b>
<b>Gravesova choroba</b>	0(0%)	2(0,6%)	0(0%)	2(0,4%)
<b>Hashimotova tyreoiditida</b>	89(69%)	110(35,5%)	52(42,5%)	251(44,3%)
<b>Léčba T4</b>	44(34,1%)	102(29,1%)	46(40%)	192(33,9%)

(K vyšetření jsme zvali ženy s pozitivními TPO-Ab a dále ženy s nízkým (<0,15 mIU/l)

nebo zvýšeným TSH; horní cut-off hodnota byla v 1. fázi 5 mIU/l, ve 2. fázi 2,5 mIU/l a ve 3. fázi 3,5 mIU/l, viz též kapitola 3.1.2.)

Tabulka 8 ukazuje počet žen s potvrzenou diagnózou HT a GD v jednotlivých fázích screeningu (lišily se cut-off hodnotou TSH, viz výše). Tabulka uvádí také počty žen, u kterých byla indikována léčba L-T4. Z celkového počtu 2948 žen vyšetřených ve screeningu bylo podrobně endokrinologicky vyšetřeno 567, tedy 19,2% gravidních žen. Z toho jen u 2 žen (tedy necelých 0,1% z celkového počtu 2948) byla prokázána Gravesova choroba a obě tyto ženy byly léčeny tyreostatiky. 251 žen (8,5%) mělo potvrzenou Hashimotovu tyreoiditu a 143 (4,8%) z nich bylo léčeno substituční léčbou. Celkem byla substituční léčba L-T4 indikována u 192 žen (6,5%) z celé screenované skupiny.

Z praktického hlediska nás zajímalo, jak jednotlivé abnormality screeningových vyšetření předpověděly následnou endokrinologickou diagnózu a indikaci léčby. Tato vypovídací schopnost metody je přirozeně závislá na cut-off hodnotě, která rozhoduje o pozvání k endokrinologickému vyšetření, protože přísnější meze vedou k vyšetření většího počtu žen s nižším záchytem skutečných poruch (tedy s nižší efektivitou) a naopak. Nejproblematictější v tomto smyslu je horní mez TSH (viz výše). Výtěžnost screeningu jsme hodnotili pomocí pozitivních prediktivních hodnot (PPV), tedy procenta žen se skutečnou poruchou mezi ženami s abnormální screeningovou hodnotou.

Vůbec nejvyšší PPV pro HT měl nález pozitivivity TPO-Ab (> 20 IU/ml); u 87,9% takových žen byla HT při endokrinologickém vyšetření potvrzena, a to bez ohledu na hladinu TSH. Tyto pacientky měly současně 78,6% pravděpodobnost, že budou v průběhu těhotenství potřebovat substituční léčbu L-T4. Vyšetření TPO-Ab mělo tedy vysokou vypovídací hodnotu a zdá se, že bylo cost-efektivní.

Ve skupině žen TPO-Ab negativních byla situace složitější a je ilustrována v Tab. 9. PPV pro diagnózu HT i pro indikaci léčby L-T4 byly u nižších screeningových cut-off hodnot TSH rovněž nízké, takže většina takových žen z podrobnějšího vyšetření neprofitovala. Teprve od hodnoty 3,5 mIU/l se PPV pro indikaci léčby dostala nad 25%, což již z našeho pohledu představuje přijatelný kompromis mezi náklady a výtěžností.

**Tabulka 9 Pozitivní prediktivní hodnoty (PPV) pro jednotlivé intervaly TSH u TPO-Ab negativních žen**

<b>TSH [mIU/l]</b>	<b>Počet žen</b>	<b>PPV pro Hashimotovu tyreoiditidu</b>	<b>PPV pro vhodnou léčbu L-T4</b>
>2.5 – 3	77	13,4	13,4
>3 - 3.5	52	10,4	18,8
>3.5 – 4	42	14,3	25,0
>4 - 4.5	36	13,8	31,8
>4.5 – 5	38	35,7	28,6
>5	85	55,4	63,9

Nejmenší diagnostickou a terapeutickou efektivitu měl suprimovaný TSH (<0,15 mIU/l). Jeho PPV pro diagnózu Gravesovy nemoci byla 2,1%.

### **4.3. Rizikové faktory a jejich význam pro predikci žen s tyreopatií**

#### **4.3.1. Charakteristika souboru žen s dostupným dotazníkem**

Rizikové faktory pro onemocnění štítné žlázy, ve smyslu Surksových doporučení (65) a některé potenciální navíc, jsme posuzovali pomocí dotazníku (viz kapitola 3.1.3. a Příloha 1). Údaje uvedené v dotazníku jsme také často doplňovali informacemi získanými od odesílajícího gynekologa.

Dotazník kompletně vyplnilo a odevzdalo 2462 (83,5%) vyšetřených pacientek. Jejich charakteristiky se významně nelišily od celého vyšetřeného souboru 2948 žen. Distribuce hodnot dvou screeningových proměnných TSH a TPO-Ab je v celém souboru těhotných žen a ve vzorku těhotných žen, které měly vyplněný dotazník, naprosto stejná, což popisuje tabulka 10.

**Tabulka 10 Srovnání distribuce TSH a TPO-Ab v celém souboru a v souboru žen s vyplněným dotazníkem**

**1. Rozdělení naměřených hodnot TSH a TPO-Ab pro soubor všech pacientek (N = 2948)**

Percentil	2.5	5	10	25	50	75	90	95	97.5
<b>TSH [mIU/l]</b>	0,10	0,30	0,50	1,10	1,80	2,70	4,00	5,10	6,50
<b>TPO-Ab [IU/ml]</b>	1,0	1,3	1,7	2,5	3,5	5,1	13,5	54,6	110,4

**2. Rozdělení naměřených hodnot TSH a TPO-Ab pro soubor pacientek s dotazníkem (N<sub>1</sub> = 2462)**

Percentil	2.5	5	10	25	50	75	90	95	97.5
<b>TSH [mIU/l]</b>	0,10	0,30	0,50	1,10	1,80	2,70	4,00	5,20	6,50
<b>TPO-Ab [IU/ml]</b>	1,0	1,3	1,7	2,5	3,6	5,2	16,4	56,1	110,9

**4.3.2. Významnost rizikových faktorů tyreopatie zjišťovaná dotazníkem**

Na přítomnost tyreopatie jsme usuzovali na základě výsledků screeningových testů. Jako pozitivní jsme hodnotili TSH mimo interval 0,15-5,0 mIU/l a TPO-Ab > 20 IU/ml.

Ženy, které měly alespoň jeden rizikový faktor podle RF dle Guidelines 2004 (65), tvořily rizikovou skupinu. Počty žen s jednotlivými rizikovými faktory jsou uvedeny v tabulce 11. Ostatní ženy jsme považovali za nerizikové. Tyto skupiny jsme mezi sebou následně porovnávali. Za rizikové faktory pro vznik tyreopatie jsme pokládali tyreopatii v rodinné a osobní anamnéze, DM 1. typu, jiné autoimunitní onemocnění v osobní anamnéze, strumu nebo příznaky hypotyreózy. Při tomto výběru rizikových faktorů jsme opět postupovali podle práce Surkse z roku 2004 (65). K těmto rizikovým faktorům jsme zkusili přidat předchozí spontánní potrat v anamnéze a kouření.

**Tabulka 11 Přítomnost rizikových faktorů tyreopatie podle dotazníku a zprávy gynekologa ve screenovaném souboru (N<sub>1</sub>= 2462)**

<b>Rizikový faktor (RF)</b>	<b>Počet žen s RF (%)</b>
<b>RF dle Guidelines 2004 (65)</b>	
Tyreopatie v rodinné anamnéze (RA)	405 (16,5%)
Tyreopatie v osobní anamnéze (OA)	160 (6,5%)
Struma nebo příznaky hypotyreózy	0 (0%)
Cukrovka 1. typu v OA	4 (0,2%)
Jiné autoimunitní onemocnění v OA	11 (0,4%)
Alespoň 1 RF dle Surkse	511 (20,8%)
<b>Žádný RF dle Surkse</b>	<b>1951 (79,2%)</b>
<b>Další potenciální RF v dotazníku</b>	
Předchozí spontánní potraty v OA	636 (25,8%)
Kouření	546 (22,2%)
Cukrovka 1. typu v RA	11 (0,4%)
Alespoň 1 RF	1321 (53,7%)
Žádný RF	1141 (46,3%)

Procentuální zastoupení jednotlivých rizikových faktorů tyreopatie ve skupinách těhotných žen s pozitivním a negativním výsledkem screeningu popisuje tabulka 12. K nejčastěji se vyskytujícím „rizikovým faktorům“ mezi ženami s pozitivním základním screeninem (TSH mimo interval 0,15-5,0 mIU/l, TPO-Ab >20 IU/ml) patřily: předchozí spontánní potrat (25,8%), kouření (22,2%), pozitivní rodinná anamnéza tyreopatie (přítomná u 16,5%), pozitivní osobní anamnéza tyreopatie (6,5%). Přítomnost diabetu 1. typu nebo jiných autoimunitních chorob, stejně klinické příznaky hypotyreózy jsou vzhledem k nízkému výskytu v populaci spíše zřídka se vyskytující rizikové faktory. Také výskyt strumy se jako rizikový faktor ukázal být neproduktivní. Obecně byla přítomnost strumy zřídka – největší ultrazvukem naměřený objem štítné žlázy činil 27 ml ve dvou případech.

Podrobnějším zkoumáním míry vlivu jednotlivých faktorů na pravděpodobnost výskytu tyreopatie jsme použili logitovou analýzu s odhadem parametrů metodou maximální věrohodnosti a test významnosti parametrů modelem poměrem věrohodnosti. Pomocí těchto dvou statistických metod jsme došli k vyloučení vlivu kouření, cukrovky v osobní i rodinné anamnéze a předchozího spontánního potratu. Tyto faktory se při

logitové analýze ukázali být statisticky nevýznamné.

Pravděpodobnost pozitivivity TPO-Ab/TSH byla v celém souboru 14,9 %, přičemž jediné tyreopatie v osobní nebo rodinné anamnéze zvyšovala tuto pravděpodobnost o 12,4%, což je statisticky významné. Hladina významnosti určená pomocí testu nezávislosti v kontingenční tabulce byla  $p < 0,05$ . Tyreopatie v osobní anamnéze se ukázala v souladu s očekáváním být významnějším rizikovým faktorem než tyreopatie v rodinné anamnéze, avšak ani tu nelze zanedbat.

**Tabulka 12 Přítomnost rizikových faktorů tyreopatie ve skupinách těhotných žen s pozitivním a negativním výsledkem screeningu pomocí TSH a TPO-Ab (N<sub>1</sub> = 2462)**

<b>Rizikový faktor (RF)</b>	<b>Počet žen s RF (%)</b>	
	<b>Pozitivní screening n = 388</b>	<b>Negativní screening n = 2074</b>
<b>RF dle Guidelines 2004 (Surks)</b>		
Tyreopatie v rodinné anamnéze (RA)	81 (20,8%)	324 (15,6%)
Tyreopatie v osobní anamnéze (OA)	57 (14,7%)	103 (5,0%)
Struma nebo příznaky hypotyreózy	0 (0%)	0 (0%)
Cukrovka 1. typu v OA	2 (0,5%)	2 (0,1%)
Jiné autoimunitní onemocnění v OA	5 (1,0%)	6 (0,3%)
Alespoň 1 RF dle Surkse	119	392
<u>Žádný RF dle Surkse</u>	<u>269</u>	<u>1682</u>
<b>Další potenciální RF v dotazníku</b>		
Spontánní potrat v OA	103 (26,5%)	533 (25,7%)
Kouření	73 (18,8%)	473 (22,8%)
Cukrovka 1. typu v RA	4 (0,1%)	7 (0,3%)
Alespoň 1 RF	222 (57,2%)	1099 (53,0%)
Žádný RF	166 (42,8%)	975 (47,0%)

### 4.3.3. Srovnání výskytu rizikových pacientek ve skupině s pozitivním a negativním screeninem TPO-Ab a TSH

Porovnáním rizikovosti pacientek určené na základě vyhodnocení dotazníku a výskytu tyreopatie dle vyšetření TSH/TPO-Ab dojdeme k následující závislosti.

Zde v této tabulce jsou zahrnuty pouze pacientky, které v dotazníku uvedly tyreopatii v osobní (skupina 1) nebo rodinné anamnéze (skupina 2), neboť ostatní rizikové faktory byly zjištěny jako statisticky nevýznamné:

**Tabulka 13 Rizikové pacientky s tyreopatií v osobní a rodinné anamnéze**

		TSH mimo 0,15-5 mIU/l nebo TPO-Ab mimo 0-20 IU/ml		
		ANO	NE	celkem
rizikové dle dotazníku	ANO	115	390	505
	NE	273	1684	1957
	celkem	388	2074	2462

Pokud bychom pro nerizikové pacientky bez tyreopatie v osobní a rodinné anamnéze v dotazníku neprovedli vyšetření TSH/TPO-Ab a považovali je z hlediska tyreopatie za negativní, nezachytili bychom celkem  $273/388 = 70,4\%$  pacientek pozitivních z hlediska vyšetření TSH/TPO-Ab.

Jestliže budeme při výběru rizikové skupiny žen pomocí dotazníku postupovat podle doporučení, která publikoval Surks et al. (65) a budeme považovat za rizikovou skupinu ženy, které v dotazníku uvedly tyreopatii v osobní (skupina 1) nebo rodinné anamnéze (skupina 2), DM 1. typu (skupina 3) nebo jiné autoimunitní onemocnění (skupina 4) v osobní anamnéze, dojdeme k následujícím výsledkům:

**Tabulka 14 Rizikové a nerizikové pacientky dle příslušnosti do skupin 1,2,3,4 v souladu s doručeními Surkse (65)**

		TSH mimo 0,15-5 mIU/l nebo TPO-Ab mimo 0-20 IU/ml		
		ANO	NE	celkem
<b>rizikové dle dotazníku</b>	ANO	<b>119</b>	<b>392</b>	511
	NE	<b>269</b>	<b>1682</b>	1951
	celkem	388	2074	2462

Z uvedené tabulky je zřejmé, že pravděpodobnost výskytu tyreopatie dle vyšetření TSH/TPO-Ab je výrazně odlišná pro rizikové ( $119/511 = 23,3\%$ ) a nerizikové ( $269/1951 = 13,8\%$ ) pacientky.

Pokud bychom však pro nerizikové pacientky, které neuvedly v dotazníku žádný z výše uvedených „rizikových faktorů“, neprovedli vyšetření TSH/TPO-Ab a považovali je z hlediska tyreopatie za negativní, nezachytili bychom celkem  $269/388 = 69,3\%$  pacientek pozitivních z hlediska vyšetření TSH/TPO-Ab.

Když i přes statistickou nevýznamnost použijeme k definování rizikové skupiny žen, kterou je třeba vyšetřit, vedle tyreopatie v osobní (skupina 1) nebo rodinné anamnéze (skupina 2), DM 1. typu (skupina 3) nebo jiné autoimunitní onemocnění (skupina 4) v osobní anamnéze ještě předchozí samovolný potrat v anamnéze (skupina 5), dojdeme k následujícím výsledkům:

**Tabulka 15 Rizikové a nerizikové ženy dle příslušnosti do skupin 1,2,3,4,5**

		TSH mimo 0,15-5 mIU/l nebo TPO-Ab mimo 0-20 mIU/ml		
		ANO	NE	celkem
<b>rizikové dle dotazníku</b>	ANO	<b>180</b>	<b>827</b>	1007
	NE	<b>208</b>	<b>1247</b>	1455
	celkem	388	2074	2462

Kdybychom pro nerizikové pacientky, které neuvedly v dotazníku žádný z výše uvedených „rizikových faktorů“, neprovedli vyšetření TSH/TPO-Ab a považovali je z hlediska



tyreopatie za negativní, nezachytili bychom celkem 208/388 = 53,6% pacientek pozitivních z hlediska vyšetření TSH/TPO-Ab.

V případě, že bychom při výběru rizikové skupiny žen pomocí dotazníku považovali za rizikový faktor výskytu tyreopatie vedle tyreopatie v osobní (skupina 1) nebo rodinné anamnéze (skupina 2), DM 1. typu (skupina 3) nebo jiného autoimunitního onemocnění (skupina 4) v osobní anamnéze, předchozího spontánního potratu v anamnéze (skupina 5) také kouření (skupina 6), což je ovšem mírně problematické, dojdeme k následujícím výsledkům:

**Tabulka 16 Rizikové a nerizikové ženy dle příslušnosti do skupin 1,2,3,4,5,6**

		TSH mimo 0,15-5 mIU/l nebo TPO-Ab mimo 0-20 IU/ml		
		ANO	NE	celkem
<b>rizikové dle dotazníku</b>	ANO	<b>219</b>	<b>1099</b>	1318
	NE	<b>169</b>	<b>975</b>	1144
	celkem	388	2074	2462

Pokud bychom pro nerizikové pacientky, které neuvedly v dotazníku žádný z výše uvedených „rizikových faktorů“, neprovedli vyšetření TSH/TPO-Ab považovali je z hlediska tyreopatie za negativní, nezachytili bychom celkem 169/388 = 43,6% pacientek pozitivních z hlediska vyšetření TSH/TPO-Ab.

Zdá se, že větší význam pro zvýšení efektivity vyhledávání těhotných žen s tyreopatií než volba rizikových faktorů má počet vyšetřených žen, což lze chápat jako argument pro plošný screening.

#### **4.4. Výsledky těhotenství ve skupinách žen s pozitivním a negativním nálezem v základním screeningu**

V tabulce 17 jsou uvedeny výsledky těhotenství a srovnání skupin žen s pozitivním a negativním nálezem v základním screeningu. Podle tohoto srovnání se jeví, že ani pozitivní TPO-Ab či TSH mimo interval 0,15-2,5 mIU/l s sebou nenesly při včasné odhalení a léčbě riziko vzniku komplikací v těhotenství (samovolný potrat, předčasný porod, prodloužené těhotenství) nebo komplikací během porodu.

**Tabulka 17 Výsledky těhotenství a srovnání skupin žen s pozitivním a negativním nálezem v základním screeningu**

Výsledek základního screeningu		Negativní screening		Pozitivní screening			
Skupiny žen podle výsledků	TPO-Ab pozitivní/negativní TSH [mIU/l]	A. TPO-Ab negativní TSH 0,15-5,0	B. TPO-Ab negativní TSH 0,15-2,5	C. TPO-Ab pozitivní	D. TPO-Ab negativní TSH <0,15	E. TPO-Ab negativní TSH >5,0	F. TPO-Ab negativní TSH >2,5-5,0
Počet žen ve skupině	n=	1980	1494	213	70	74	486
Porod po dokončených 37 týdnech gravidity (min.37+0)	Bez komplikací	70,7%	70,5%	70,3%	77%	70,2%	73,3%
	Komplikace	9,4%	11,3%	9,0%	11,4%	13,5%	9,8%
Porod před dokončenými 37. týdny gravidity (max. 36+6)	Bez komplikací	12,1%	10,0%	12,2%	2,9%	10,8%	9,5%
	Komplikace	2,5%	3,2%	3,3%	7,1%	1,4%	1,2%
Potrat		5,3%	5,0%	5,2%	1,6%	4,1%	6,2%
Týden, ve kterém nastal potrat	Median	12	12	10	0	18	11
	Interkvartilové rozpětí	10-16	10-15	8-13	0	16-21	9-12
Hmotnost plodu celkem	Medián	3420	3420	3305	3380	3450	3400
	Interkvartilové rozpětí	3110-3720	3120-3720	3100-3750	3070-3700	3205-3730	3100-3700
Délka plodu celkem	Medián	50	50	50	50	50	50
	Interkvartilové rozpětí	49-51	49-51	49-51	49-51	49-51	49-51
Pohlaví	Muž	52,1%	51,9%	51,7%	52,9%	56,3%	52,2%
	Žena	47,9%	48,1%	48,2%	47,1%	43,7%	47,8%
Dvojčata	bez komplikací	13	10	3	0	0	3

**Poznámka k tabulce 17 na předcházející straně:**

Porod před dokončenými 37. týdny těhotenství je předčasný (jedná se o ukončený 37+0 nikoliv probíhající o 37. týden (36+0-6)) O60.

**Nekomplikovaný porod:** v porodopisu byla zapsána tato diagnóza O800, O801, O808, O809, O840, O849 (spontánní porod záhlavím) podle MKN 10.

**Komplikovaný porod: podle** záznamů z porodopisu byly komplikace a porod byl označen jednou z těchto diagnóz O810, O811, O812, O813, O814, O815, O820, O821, O822, O828, O829, O830, O831, O832, O833, O834, O838, O839, O841, O842, O848 (klešťový porod, akutní nebo plánovaný císařský řez) podle MKN 10.

**Potrat:** v chorobopise byla zapsána tato diagnóza O020, O021, O028, O029, O030-O039, O050-O059, O060-O069 nikoliv O04, pokud šlo o ukončení těhotenství na vlastní žádost těhotné podle MKN 10.

Do skupiny potratů již nepatří porod před ukončeným 28. týdnem gravidity, pokud je plod viabilní.

**4.4.1. Zkoumání závislosti výsledků těhotenství na pozitivě základního screeningu**

Ani při provedení složitějších statistických výpočtů nebyla ze získaných dat prokázána závislost rizika samovolného potratu, porodnických komplikací, délky těhotenství mimo interval 37-40. týden, hmotnosti ani délky plodu na tyreopatii z hlediska pozitivního screeningu TSH/TPO- Ab ve sledované skupině.

Pouze ve skupině žen s TSH < 0,15 mIU/l se při podrobnějším zkoumání ukázalo, že pravděpodobnost výskytu komplikací při porodu lze lépe predikovat na základě hodnoty TSH:

**Tabulka 18 Závislost výskytu porodnických komplikací na TSH < 0,15 mIU/l :**

		TSH nižší než 0,15 mIU/l		
		ANO	NE	celkem
porodnické komplikace	ANO	19	321	340
	NE	61	1841	1902
	celkem	80	2162	2242

Ve skupině rodiček pozitivních dle porovnání TSH < 0,15 mIU/l je pravděpodobnost

porodnických komplikací  $19/80 = 23,8 \%$  a ve skupině negativních  $321/2162 = 14,8 \%$ . Uvedený rozdíl lze z pohledu statistiky hodnotit jako významný. Hladina významnosti stanovená pomocí testu nezávislosti v kontingenční tabulce byla při použití jednostranného i oboustranného testu  $p < 0,05$ . Na základě nashromážděných dat tedy lze prokázat závislost porodnických komplikací na tyreopatii dle porovnání  $TSH < 0,15$  mIU/l.

V souboru vyšetřených žen se nepodařilo prokázat závislost výskytu porodnických komplikací ani rizika spontánního potratu na výši TPO-Ab. Podrobnější informace o těchto provedených statistických výpočtech je možno nalézt v příloze 2.

#### **4.4.2. Výsledky těhotenství ve skupinách pacientek s Hashimotovou tyreoiditidou léčených, neléčených substitucí L-T4 a v kontrolní skupině**

Z pacientek, kde jsme měli potřebné informace o průběhu těhotenství a porodu (chorobopis, porodopis), jsme vytvořili tři skupiny. Srovnávali jsme skupinu pacientek s HT léčených L-T4, skupinu pacientek s HT neléčených L-T4 v průběhu těhotenství a skupinu pacientek s negativními titry TPO-Ab a TSH v intervalu  $0,15-2,5$  mIU/l, tedy skupinu pacientek, které s velkou pravděpodobností nemají tyreopatii.

Na základě získaných dat, která jsou uvedena v tabulce 19, jsme došli k následujícím závěrům:

Výsledky byly ve všech třech skupinách obdobné až na výskyt spontánních potratů, který byl ve skupině pacientek  $N_1$  s léčenou HT nulový, ve skupině  $N_2$  neléčených žen s HT byl  $6,3\%$  a kontrolní skupině  $N_3$   $5\%$ . Ke statistickému hodnocení jsme použili test nezávislosti v kontingenční tabulce. Porovnali jsme mezi sebou skupinu  $N_1$  a  $N_2$ . Zde byl rozdíl statisticky významný, při jednostranném testu na hladině významnosti  $p < 0,01$  a při použití oboustranného testu  $p < 0,05$ .

Při vzájemném porovnání skupiny  $N_2$  a  $N_3$  nebyla statisticky významná závislost prokázána.

Byly porovnány také zbývající dvě skupiny  $N_1$  a  $N_3$ . Zde byl rozdíl statisticky významný, při jednostranném i oboustranném testu na hladině významnosti  $p < 0,05$ .

Zdá se, že v první skupině pacientek s HT, léčených L-T4 od počátku gravidity, bylo méně spontánních potratů, ovšem vzhledem k malým počtům žen ve skupině 1 a 2 je toto tvrzení na hranici statistické významnosti.

Také předčasných porodů bylo ve skupině neléčených HT o  $1,8\%$  více, avšak v této skupině bylo také o  $1,2\%$  vyšší zastoupení dvojčat. Zde nebyla prokázána statisticky

významná závislost.

**Tabulka 19 Srovnání výsledku těhotenství mezi skupinami neléčených pacientek s negativním screeningem pro přísná kritéria a skupin nemocných s HT léčených i neléčených v průběhu gravidity**

		Léčené	Neléčené	
Jak skončilo těhotenství		HT N <sub>1</sub> =92	HT N <sub>2</sub> =32	TSH 0,15-2,5 mIU/l, TPO- Ab negativní N <sub>3</sub> =1494
Porod po dokončených 37. týdnech gravidity	Nekomplikovaný porod záhlavím (O800)	80,4%	71,8%	70,5%
	Komplikace	12,0%	12,5%	11,3%
Porod před dokončenými 37. týdny gravidity	Nekomplikovaný porod záhlavím (O800)	6,5%	6,3%	10,0%
	Komplikace	1,1%	3,1%	3,2%
Spontánní potrat*		0	6,3%	5,0%
Hmotnost plodu [g]	Medián	3400	3307	3420
	Interkvartilové rozpětí	3185-3700	3033-3663	3120-3720
Délka plodu [cm]	Medián	50	50	50
	Interkvartilové rozpětí	49-51	49-51	49-51
Pohlaví	Muž	55,4%	57,6%	51,9%
	Žena	44,6%	42,4%	48,1%
Dvojčata		1,1%	3,2%	1,1%

\* výskyt spontánních potratů se v jednotlivých skupinách lišil, což bylo na hranici statistické významnosti, viz výše

#### 4.5. Výskyt poporodní tyreoiditidy ve sledované skupině žen

Výskyt PPT byl hodnocen na souboru 318 žen, které byly po porodu opakovaně vyšetřeny v endokrinologické ambulanci II. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové a u kterých známe přesná data týkající se porodu nebo potratu. Některé ženy ztratily po porodu nebo potratu o vyšetření zájem, případně se nemohly ze závažných důvodů dostavit do Hradce Králové.

**Tabulka 20 Závislost výskytu poporodní tyreoiditidy (PPT) na pozitivitě TPO-Ab v graviditě**

	<b>Pozitivní TPO-Ab v graviditě</b>	<b>Negativní TPO-Ab v graviditě</b>	<b>Všechny ženy</b>
<b>PPT ano</b>	109	48	157
<b>PPT ne</b>	8	153	161
<b>Celkem</b>	117	201	318

U 93,2 % žen, které měly v graviditě pozitivní hladinu TPO-Ab, se po porodu vyskytla PPT. Naopak ženy s negativními TPO-Ab a TSH mimo doporučené normální hodnoty prodělaly PPT jen ve 23,9% případů.

Z 318 pozitivně screenovaných pacientek jsme PPT zjistili u 157 žen, což je 49,4% případů. Z této skupiny bylo vyňato 138 žen, které měly již před porodem stanovenou diagnózu HT na základě známek laboratorních i známek sonografických. Skupina byla rozdělena na dvě podskupiny podle míry nalezených změn. Podskupina s jednoznačnými nálezy laboratorními i sonografickými svědčícími o HT (skóre 4) a podskupina, „pouze“ suspektní (skóre 3). 92 z nich užívala již od počátku gravidity L-T4. Zbylých 46 žen, ačkoliv bylo v pravidelných intervalech kontrolováno, léčbu L-T4 nevyžadovalo.

U všech žen s HT (jistou i suspektní), které byly vyšetřeny po porodu v endokrinologické ambulanci, se projevila PPT, a to bez ohledu, zda byly nebo nebyly léčeny L-T4. U 42,8% těchto žen byl průběh dvoufázový, nejprve se projevila fáze hypertyreózy, která byla vystřídána hypotyreózou. U 84% vyšetřených žen byla tato hypotyreóza trvalá. Z této skupiny 127 žen (92%) užívá nyní substituční léčbu L-T4, viz tabulka 21. Všechny tyto ženy jsou trvale dispenzarizovány.

V této skupině žen se vyskytl 1 spontánní potrat ve 26. týdnu gravidity (O021 missed abortion) a následně PPT po tomto spontánním potratu. 118 porodů proběhlo bez

komplikací z toho 111 (80,4 %) v termínu; 7 (5,1%) před ukončeným 37. týdnem gravidity. Při 19 (13,8%) porodech se vyskytly komplikace již specifikované v tomto textu (viz výše). 16 (11,6%) z těchto komplikovaných porodů proběhlo v termínu a 3 (2,2%) před ukončeným 37. týdnem těhotenství. Ze zjištěných hodnot lze usuzovat, že ani v této skupině gravidních žen nebylo více spontánních potratů, předčasných porodů ani porodnických komplikací než ve srovnání s ostatními skupinami vyšetřených žen.

**Tabulka 21 Výskyt poporodní tyreoiditidy u žen s diagnózou Hashimotovy tyreoiditidy léčených a neléčených**

	<b>Celkem 138</b>		<b>Léčeno 92</b>		<b>Neléčeno 46</b>	
	s PPT	bez PPT	s PPT	bez PPT	s PPT	bez PPT
Poporodní tyreoiditida ano/ne						
Hashimotova tyreoiditida jistá 4	104	0	74	0	30	0
Hashimotova tyreoiditida suspektní 3	34	0	18	0	16	0

## 5. Diskuse

### 5.1. Základní screening v regionu Havlíčkův Brod

#### 5.1.1. Charakteristika vyšetřené skupiny těhotných žen

V období od 01. 01. 2004 do 31. 08. 2008 jsme vyšetřili TSH a TPO-Ab u 76,9% (2948) gravidních žen z okresu Havlíčkův Brod. Náš screening lze proto pokládat za dostatečně reprezentativní pro populaci těhotných žen daného regionu a z praktického hlediska za plošný. Zbýlých 23,1% žen, buď nenavštěvovalo prenatální poradnu v našem regionu, anebo odmítly vyšetření podstoupit.

Naše populace těhotných byla podobná vyšetřené skupině žen v první šíře založené popisné studii v ČR (24) s obdobnými věkovým průměrem 26,7 let. Průměrný věk žen v naší studii byl 28 let.

Screeningové vyšetření bylo ve většině případů provedeno v prvním trimestru a stalo se součástí první návštěvy v prenatální poradně (medián 9. týden). Z hlediska včasného zásahu by jistě bylo optimální ženy vyšetřovat ještě před otěhotněním (1), avšak

s výjimkou poraden pro neplodnost je tato strategie nerealistická. Nicméně ani vyšetření a event. léčebný zásah v období použitém v naší studii nejsou zbytečné a mohou příznivě ovlivnit průběh těhotenství a vývoj dítěte (21,48). Z praktického hlediska lze též využít již zavedený odběr na screening vrozených vad v 9. -11. týdnu těhotenství, protože příslušné laboratoře jsou zpravidla schopné vyšetřit např. TSH a TPO-Ab (popř. i fT4) ze stejného vzorku (27).

### **5.1.2. Zhodnocení výsledků v základním screeningu a vhodné referenční meze pro TPO-Ab a TSH**

#### **Význam TPO-Ab v základním screeningu**

Pro screening se obzvláště užitečnou se zdají být TPO-Ab, a to zejména proto, že mohou umožnit včasné rozpoznání HT, její náležitou léčbu (48) i dlouhodobé sledování pacientek.

Nejvyšší PPV pro HT měl nález pozitivivity TPO-Ab ( $> 20$  IU/ml); u 87,9% takových žen byla HT při endokrinologickém vyšetření potvrzena, a to bez ohledu na hladinu TSH.

TPO-Ab jsou rovněž dobrým prediktorem PPT. Většina žen s pozitivními protilátkami v graviditě v naší studii 93,2% mělo PPT. Proto pozitivita TPO-Ab je argumentem pro pečlivé sledování poporodního průběhu s možným kolísáním hormonů a rizikem trvalé hypofunkce s možným vlivem na další těhotenství. Vyšetření TPO-Ab mělo tedy vysokou vypovídací hodnotu a zdá se cost-efektivní.

Problémem může být hraniční hodnota screeningu. Použití horního limitu výrobce může neadekvátním způsobem zvýšit počet osob s pozitivním nálezem a tak snížit specificitu vyšetření. Springer a kol. s použitím jiného testu dospěli k číslu 143 kU/l jako k adekvátnější hodnotě rozhodující o odeslání pacienta k endokrinologovi než výrobcem udávaná hraniční hodnota 60 kU/l (61). My jsme rovněž použili jednoznačnější hodnotu 20 IU/ml v základním screeningu a 50 IU/ml při endokrinologickém vyšetření namísto výrobcem udávané hraniční hodnoty 12 IU/ml a sonografie potvrdila, že 86,3% těchto žen, které byly tímto screeningem zachyceny, skutečně měly HT. Když se však podíváme na rozložení hodnot (obr. 6), jeví se spíše hodnota 20 IU/ml jako vhodná pro použití v tomto screeningu. Hraniční hodnoty screeningu musí zjevně záviset na metodě a populaci.

Celkové procento žen, které měly pozitivní TPO-Ab bylo v naší studii 8,9%, což je obdobné jako v jiných studiích z ČR i zahraničí. Například v podobně uspořádané studii provedené na souboru těhotných žen z okresu Hradec Králové bylo zjištěno, že procento TPO-Ab pozitivních žen je 8,3% (27). Ve výše zmíněné studii Hauerové bylo procento



TPO-Ab pozitivních žen rovněž srovnatelné, tj. 9,4% (24). Ze zahraničních studií došli k podobnému závěru autoři těchto prací (8, 35, 49, 70). Tyto ženy, z naší vyšetřené skupiny, byly ve většině případů (72,2%) eutyroidní, a tak neměly žádné příznaky poruchy funkce štítné žlázy. Podobné výsledky publikoval ve své práci Vaydia et al., také v jejich studii bylo 73% žen s pozitivními TPO-Ab eutyroidní (70).

### **Význam TSH v základním screeningu**

5,2% žen mělo TSH větší než 5,0 mIU/l. Lze předpokládat, že tyto ženy měly minimálně subklinickou hypotyreózu. 37 žen, tedy 1,3%, mělo TSH větší než 10,0 mIU/l a pravděpodobně symptomatickou primární hypotyreózu. Obdobná čísla byla zjištěna i předchozích našich i zahraničních studií (11, 24, 27).

Na počátku našeho screeningu jsme k hodnocení TSH používali interval 0,15-5,0 mIU/l. Určitým nedořešeným bodem je skutečnost, že pro „normální“ hodnoty TSH nebyl dosud nalezen všeobecný konsenzus (38). Mezi odbornou veřejností panuje obecná shoda na tom, že hladiny TSH jsou nižší v raném těhotenství (58). Zároveň se zdá, že nižší hodnoty jsou rovněž více žádoucí s ohledem na výsledek gravidity (6, 41). Protože neexistuje však žádná obecně přijímaná rozhodná hodnota pro screening v prvním trimestru těhotenství, pokusili jsme se stanovit nižší hranici pro TSH, která by lépe odrážela předpokládaný vliv hCG v prvním trimestru. Hraniční hodnoty dříve uváděné pro hypotyreózu sahají od 5,2 do 2,0 mIU/l (7, 22, 30, 48, 50, 53, 61, 65, 70).

Pokusili jsme se proto použít jako horní hranici pro TSH 2,5 mIU/l. Kumulativní distribuční křivka TSH a histogram hodnot TSH shodně ukazují, že téměř 30% těhotných žen má TSH vyšší než 2,5 mIU/l. Pokud jsme prakticky použili tuto horní mez pro TSH ve screeningu, muselo být vyšetřeno dalších žen 22,8%. Pozitivní prediktivní hodnoty pro HT v intervalu TSH 2,5-3,0 mIU/l byla 13,4 a pro nutnou léčbu L-T4 pak také 13,4. V intervalu TSH 3,0-3,5 mIU/l byla pozitivní prediktivní hodnota 10,4 pro HT, avšak pro nutnou léčbu L-T4 vrostla na 18,8 a tento nárůst v dalších intervalech pokračoval, viz Tab. 8.

Na základě naší zkušenosti, že hodnota 2,5 mIU/l přináší příliš mnoho falešně pozitivních nálezů, u nichž následně kombinace klinického vyšetření, (opakované) laboratorní zkoušky a ultrazvukového vyšetření ukáže, že žádná medicínská intervence není zapotřebí. Proto byla hraniční hodnota TSH znovu modifikována. Ve třetí fázi screeningu byl používán pro hodnocení vyšetření TSH u těhotných žen v prvním trimestru gravidity interval 0,15-3,5 mIU/l, který se jevil při použité metodě stanovení TSH a RR pro obecnou populaci 0,15-5,0 mIU/l jako nejvhodnější. V našem vzorku 2948 těhotných žen je tato

hodnota blízko 90. percentilu (Obr. 5,6), takže se dále bere do úvahy jen cca 10 % souboru. Na základě získaných výsledků se domníváme, že užití screeningového cíle 3,5 mIU/l a léčebného cíle 2,5 mIU/l u žen, u nichž byla identifikována HT, přináší uspokojivé výsledky.

## **5.2. Rizikové faktory a jejich význam pro predikci žen s tyreopatií**

Dotazník se zaměřoval hlavně na rizikové faktory definované v doporučeních Surkse et al. 2004 (65). K těmto rizikovým faktorům jsme přiřadili také spontánní potrat v anamnéze, kouření a DM 1. typu v rodinné anamnéze.

Nedostatek tyreoidálních hormonů se pojí se zvýšeným rizikem spontánního potratu (21, 56), stejně jako přítomnost TPO-Ab (35, 12). Na základě údajů z literatury jsme dotaz na předchozí potraty do dotazníku zařadili ihned na počátku screeningu. Spontánní potrat jako rizikový faktor pro choroby štítné žlázy v těhotenství není v Guidelines 2004 (65). Objevuje se až v „Metodickém pokynu Endokrinologické společnosti pro klinickou praxi“ (Endocrine Society Clinical Practical Guideline) v roce 2007(1).

O vlivu kouření na štítnou žlázu a její funkci se diskutovalo a diskutuje (59). Podle údajů z literatury je totiž v naší populaci 20,8% těhotných žen kouřilo před otěhotněním a 21,4% těhotných žen, jenž kouří (29). Vaydia ve své práci uvádí dokonce 27,2% žen kouřících během těhotenství. Hodnoty zjištěné na základě našich dotazníků se s těmito údaji naprosto shodují.

Vzhledem k dědičnosti predispozic pro vznik autoimunitních onemocnění (67) a vzhledem k tomu, že diabetes 1. typu je jednou z častěji se vyskytujících autoimunitních chorob, o jejímž výskytu u přímých příbuzných bývají pacienti relativně spolehlivě informováni, jsme v dotazníku pátrali po diabetu 1. typu v rodinné anamnéze.

Podle takto získaných údajů jsme 2462 screenovaných žen s vyplněným dotazníkem rozdělili na rizikové (ženy alespoň s jedním rizikovým faktorem podle dotazníku, případně podle údajů od ošetřujícího gynekologa) a ženy nerizikové. Toto dělení jsme během hodnocení modifikovali použitím různého počtu potencionálních rizikových faktorů.

Ani v jednom případě jsme nebyli informováni o výskytu pozitivních klinických příznaků, pozitivním fyzikálním vyšetření nebo výskytu strumy u vyšetřovaných žen.

Nebylo nikterak překvapivé, že subjektivní obtíže těhotných žen nebyly tedy dobrým vodítkem pro pátrání po rizikových ženách ohrožených tyreopatiemi. Přítomnost

strumy se také ukázala jako nevýznamný rizikový faktor, v naší, jódem uspokojivě zásobené, populaci.

Stejně i přítomnost diabetu 1. typu, jiných autoimunitních chorob v anamnéze jsou vzhledem k nízkému výskytu v populaci spíše vzácně se vyskytující a tedy málo významné rizikové faktory.

Podrobnějším zkoumáním významu jednotlivých faktorů dojdeme k vyloučení vlivu kouření, DM 1. typu, autoimunitních chorob a předchozího spontánního potratu. Tyto faktory se při logitové analýze ukázaly být statisticky nevýznamné. Naopak tyreopatie v osobní anamnéze se ukázala v souladu s očekáváním být významnějším rizikovým faktorem než tyreopatie v rodinné anamnéze, avšak ani tu nelze zcela zanedbat.

V našem vzorku těhotných žen se zjevnými abnormalitami svědčícími o HT nebo tyreoidální nedostatečnosti a doporučených k léčbě by byly téměř dvě třetiny (70,4%) přehlédnuty, kdybychom vyšetřovali pouze ženy splňující statisticky významná riziková kritéria (tyreopatie v osobní a rodinné anamnéze).

Pokud jsme použili rizikové faktory v souladu s doporučeními uvedených v práci Surkse et al. (65), toto procento se výrazněji nelišilo, bylo 69,3%.

Tento podíl žen, které by unikly endokrinologickému vyšetření, pokud by se vyšetřovaly pouze ženy s rizikovými faktory podle práce Surkse et al. (65), je ještě vyšší než ten, jež uvádějí Vaidya a kol. (70), kteří došli k podobným závěrům, ačkoli užívali jiného postupu. Soustředili se totiž na ženy s hypotyreózou (definované jako ženy s TSH >4,2 mIU/l) a nebrali v úvahu TPO-Ab pozitivitu. Došli k závěru, že „pouze“ jedna třetina žen s hypotyreózou by nebyla zachycena, kdyby byla použita pouze zmíněná kritéria.

Pokud bychom zařadili další potencionální rizikové faktory, například výše zmíněný spontánní potrat v osobní anamnéze, kleslo by procento neodhalených žen s pozitivním screeningem z 69,3% na 53,6%, což je opět více než uvádí ve své studii Vaidya et al (70). Ke stejnému závěru dospěli ve své studii Horáček et al. (27).

Když jsme zařadili mezi rizikové faktory i kouření, což ovšem není uznávaný rizikový faktor pro tyreopatie, kleslo procento nezachycených žen s pozitivním screeningem na 43,6%. Provedené statistické výpočty na této skupině vyšetřených žen naznačují, že toto zvýšení výtěžnosti screeningu není v tomto případě ovlivněno ani tak zařazením dalších rizikových faktorů, jako zvýšením počtu vyšetřených těhotných žen. Což lze za určitých podmínek chápat jako argument pro provádění plošného screeningu, přesněji vyšetření všech těhotných žen bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost rizikových faktorů. Rozsáhlejší a pravděpodobně všeobecný screening zaměřený na

tyreoidální autoimunitu a tyreoidální dysfunkci v těhotenství lze považovat za žádoucí cílový stav (37). Vskutku, jak se šíří povědomí o těchto problémech mezi gynekology (15), je vzrůstající tendencí rozsáhlejší screening (23).

Kromě toho může screening rovněž umožnit dřívější rozpoznání potenciálních vážných problémů u žen bez jednoznačných rizikových faktorů, a protože léčba je relativně levná a snadná, může být screening efektivní i z hlediska nákladovosti (12, 68). Nedávná velká randomizovaná studie, kterou provedli Negro et al. (49), přinesla poněkud kontroverzní výsledky. Zatímco v celkovém vzorku neměl všeobecný screening ve srovnání s cíleným vyhledáváním případů za následek pokles negativních porodních a neonatálních následků, v nízkorizikové skupině bylo zaznamenáno zřetelné zlepšení, pokud jde o včasně diagnostikované a léčené ženy. Úvodník publikovaný v témže čísle (3) poukazuje na to, že léčba případů detekovaných v rizikových skupinách v obou liniích výzkumu „nařadila“ výsledky konečné analýzy. Jelikož není pochyb o tom, že rizikovou skupinu by bylo v každém případě třeba vyšetřovat, zjištění, že nízkoriziková skupina by rovněž měla prospěch z testování a léčby, zjevně hovoří ve prospěch všeobecného screeningu.

K nevýhodám screeningu patří náklady na jeho provádění a úzkost vyvolávaná u nastávajících matek. Dvě dostupné analýzy týkající se nákladové efektivity screeningu (12, 68) braly v úvahu pouze možný pokles IQ dětí, a i tak považovali screening za efektivní vzhledem k nákladům. Naše vlastní zkušenost z úzkostí nastávajících matek nás spíše uklidňuje: u mnohých těhotných žen nebyla zaznamenána žádná skutečná úzkost, spíše zájem. Lidský a profesionální přístup s adekvátním vysvětlením, tištěnými informacemi, horkou linkou pro konzultace, odstranil případnou úzkost i u zbytku skupiny.

Zatímco všeobecný screening si získává stále větší podporu (3), metody screeningu, tj. měřené proměnné a jejich hraniční hodnoty, jsou mnohem kontroverznější (41). Navíc mohou být výsledky screeningu ovlivněny regionálními rozdíly, zejména dostatečností v oblasti přísunu jódu (43).

Jako jednu ze screeningových proměnných bývá používán  $fT_4$ . Na rozdíl od TSH není obecně doporučován pro screening (1). Izolovaná hypotyroxinemie (s normálními TSH v rozsahu 0,15–2,0 mIU/l) je však spojována s opožděnými mentálními a motorickými funkcemi (8–10 bodů na mentální a motorické stupnici pro věk 1 a 2 roky (53), což přimělo mnohé badatele, aby  $fT_4$  do souboru zjišťovaných hodnot zahrnuli. My jsme jí v naší studii v základním screeningu z ekonomických důvodů bohužel nemohli použít, i když u části screenovaných žen (11,5%) bylo toto vyšetření provedeno již v základní části screeningu. Vzhledem k tomu, že toto vyšetření bylo v polovině případů doplněno až při pozitivitě

některého ze dvou testovaných faktorů (TSH, TPO-Ab) do tohoto konečného hodnocení nebylo zahrnuto. Předpokládali jsme na základě publikovaných zahraničních výzkumů, že tato odchylka není častá a souvisí se zásobením populace jódem. Také se následně ukázalo v podobné již publikované studii (27), že  $fT_4$  byl mnohem méně účinný při vybírání žen za účelem následného endokrinologického vyšetření. Zajímavé je, že předběžná data z tzv. Řízené antenatální tyreoidální screeningové studie (Controlled Antenatal Thyroid Screening Study, tzv. CATS (35) ukázala, že „využití obou parametrů (tj. TSH a  $fT_4$ ) má za následek dvě populace abnormálních těhotných žen – a sice zhruba polovinu s nízkým  $T_4$  a zhruba stejný počet s vysokým TSH, přičemž jen několik osob mělo jak nízký  $T_4$ , tak vysoký TSH“. Tito autoři se domnívají, že první skupina může mít souvislost s nedostatkem jodu, druhá s HT (a rovněž s TPO-Ab).

Ačkoli dostatečné zásobení jódem nebylo v našem vzorku testováno, předpokládáme obecně uspokojivý stav v této oblasti, jak v naší zemi nedávno ukázala populační studie, která vycházela z koncentrace jodu v moči a ultrazvukově měřeného objemu štítné žlázy (72). Na druhou stranu, odstranění  $fT_4$  ze souboru hodnot zjišťovaných screeningem může být nevhodné v těch zemích, kde zůstává problémem nedostatečný přísun jódu. Podobně jako u jiných proměnných se může i zde zvolená hraniční hodnota ukázat hodnotou spornou.

### **5.3. Zhodnocení výsledků endokrinologického vyšetření**

V rámci našeho přístupu jsme se soustředili na brzké rozpoznání HT kvůli poměrně častému výskytu v populaci, vyššímu riziku poporodních komplikací, PPT a hypotyreózy (47, 48, 55, 58, 62).

Ultrazvukové vyšetření bylo tudíž použito k potvrzení diagnózy. Význam ultrazvuku v této oblasti vzrůstá. Premawardhana et al. (56) například ukázali užitečnou prediktivní hodnotu kombinace tyreoidálních testů, TPO-Ab a ultrasonografie (stejnou trojici jsme použili i v naší studii) u HT. Demonstrovali, že hypotyreoidní forma PPT, vysoká hladina TPO-Ab a hypoechogenní struktura žlázy při ultrazvukovém vyšetření predikují vysoké riziko dlouhodobé dysfunkce štítné žlázy. Včasný screening může tudíž opět pomoci při vyhledávání žen, které je třeba sledovat.

Hashimotova tyreoiditida byla zjištěna u 8,5 % vyšetřených žen z celého souboru. Tyto ženy byly během gravidity a po porodu bedlivě sledovány a vyšetřovány v pravidelných intervalech. 6,5 % žen potřebovalo v průběhu těhotenství léčbu L-T4.

Nejvyšší pozitivní prediktivní hodnotu pro HT měl nález titru TPO-Ab > 20 IU/ml, tj. 87,9%, a to bez ohledu na hladinu TSH. Pozitivní prediktivní hodnota pro potřebu substituční léčby L-T4 v průběhu gravidity u těchto pacientek byla 78,6%.

Suprese TSH je většinou přechodná, způsobená hCG a není hypertyreózou v pravém smyslu a nemá významnější příznaky a nevyžaduje léčbu. Ženy se suprimovaným TSH ve screeningu v prvním trimestru není nezbytné podrobněji vyšetřovat, nejsou-li klinické příznaky hypertyreózy. PPV suprimovaného TSH pro Gravesovu nemoc byla velmi nízká.

#### **5.4. Srovnání výsledků těhotenství mezi skupinami žen s pozitivním a negativním nálezem v základním screeningu**

Ačkoli řada studií prokázala u žen s poruchou funkce štítné žlázy a/nebo s pozitivitou TPO-Ab vyšší výskyt spontánních potratů, předčasných porodů a komplikací během porodu (18, 48, 55, 62), v našem souboru jejich zvýšený výskyt u pozitivně screenovaných žen pozorován nebyl (viz Tab. 17). Tyto výsledky ovlivnilo rychlé zahájení léčba u všech žen, kde to bylo podle výsledků vyšetření třeba.

#### **5.5. Srovnávání výsledků těhotenství mezi skupinami pacientek s Hashimotovou tyreoiditidou léčenou, neléčenou substitucí L-T4 a kontrolní skupinou**

Ve skupině neléčených žen s HT byl vyšší výskyt spontánních potratů než u pacientek s HT léčených L-T4 v těhotenství. Ovšem rozdíl mezi oběmi skupinami nebyl tak výrazný jako v uvedených pracích (48, 53, 62) a byl na hranici statistické významnosti. Může to být způsobeno srovnáváním nesterjně velkých skupin pacientek, z nichž zejména skupina neléčených žen s HT byla velmi malá.

Vyšší výskyt komplikovaných předčasných porodů souvisí pravděpodobně s větším procentem dvojčat v této skupině, spíše než s tyreopatií. Ostatní srovnávané výsledky gravidit jako délka těhotenství, porodní komplikace, hmotnost plodu, délka plodu, pohlaví byly shodné ve všech porovnávaných skupinách.

#### **5.6. Zhodnocení výskytu poporodní tyreoiditidy**

PPT byla zjištěna u 69,4% žen, které měly v těhotenství pozitivní TPO-Ab a 93,2% žen s pozitivními TPO-Ab v těhotenství mělo po porodu PPT (viz Tab. 20). Z těchto údajů je

patrné, že vztah positivity TPO-Ab a PPT byl tedy velmi těsný. Toto procento bylo vyšší než v jiných studiích, kde bylo například zjištěno, že u těhotných žen s pozitivními TPO-Ab je 30–52% pravděpodobnost vývoje PPT (47,58). I zde může výsledky nepříznivě ovlivňovat malý počet vyšetřených žen. Také nelze spolehlivě říci, že tato skupina vyšetřených byla neselektovaná. Je možné, že k vyšetření se dostavily hlavně ženy, které se po porodu necítily dobře, ačkoli většina z nich při cílené anamnéze příznaky hyper- či hypotyreózy neuváděla, a to ani při výrazných laboratorních abnormalitách.

Významným zjištěním bylo, že všechny ženy, u nichž jsme na základě našeho screeningu při podrobnějším vyšetření včetně UZ diagnostikovali HT již před porodem, měly po porodu PPT (viz Tab. 21). Zdá se sice, že léčba L-T4 v těhotenství nezabrání rozvoji PPT, ovšem odhalení rizikových žen hned na počátku těhotenství a jejich pravidelné kontroly po porodu zabrání nepříznivým důsledkům neléčené PPT, zejména výraznému kolísání T3 a T4 v prvních měsících po porodu, což zkvalitní péči o novorozence a kojence. Neméně významné je včasné zachycení vývoje PPT do trvalé pomalu progredující hypotyreózy, která může nepříznivě ovlivnit následující těhotenství.

## **5.7. Celkové zhodnocení a návrh doporučení**

Doporučení jsou založena jak na našich zkušenostech z několikaletého screeningu, tak na mezitím publikovaných zkušenostech jiných pracovišť, domácích i zahraničních. Přikláníme se k názorům podporujícím všeobecný screening především autoimunitních tyreopatií v časném těhotenství a řádnou endokrinologickou dispensarizaci takto zachycených žen.

### ***Všeobecný nebo cílený screening?***

Naše výsledky podporují názory, že vyšetření štítné žlázy má být součástí prenatálního vyšetření všech právě otěhotnělých žen gynekologem. Při vyšetřování pouze žen rizikovými faktory unikne pozornosti důležitá část žen s významnou tyreoidální abnormalitou; v našem souboru by to bylo (podle volby faktorů) 43,6-70,4% těhotných žen, které si již zasloužily sledování a léčbu. Statistická analýza našich dat navíc ukazuje, že významnými diskriminujícími faktory byly (z postupně navrhovaných) pouze tyreopatie v osobní a v rodinné anamnéze, a tyto údaje rozhodně nestačí k zachycení ani poloviny žen s již přítomnými laboratorními abnormalitami.

### ***Jak screening provádět a koho pozvat k endokrinologickému vyšetření?***

Jako užitečná se jeví kombinace stanovení koncentrací TPO-Ab a TSH v séru; možné přiřazení fT4 jsme v této studii nezkoumali. Ženy s pozitivními TPO-Ab nebo s vyššími TSH by měly být endokrinologicky vyšetřeny (zejména s ohledem na pravděpodobnou diagnózu HT) a většina z nich léčena L-T4. Horní mez (cut-off) TPO-Ab a TSH pro pozitivní screening je zřejmě závislá na použité metodě; nám se při radioizotopových metodách zdá optimální hranice 20 IU/ml pro TPO-Ab a 3,5 mIU/l pro TSH, které jsou spojeny s rozumnou výtěžností screeningu a vedou k podrobnějšímu vyšetření cca 20% screenovaných žen. Ženy se suprimovaným TSH by měly být endokrinologicky vyšetřeny pouze při klinických příznacích hypertyreózy, protože v převážné většině jde pouze o přechodnou supresi TSH navazující na vzestup hCG.

### ***Které těhotné ženy léčit a jak?***

Léčba L-T4 by měla být pravděpodobně zahájena u všech těhotných s pozitivními TPO-Ab (v různých studiích 8-12%, v našem souboru 8,9%), a to kvůli snížení rizika porodnických komplikací. Svědčí pro to nedávno publikovaná literární data (49). V našem souboru jsme zpočátku léčili TPO-Ab pozitivní ženy jen při TSH > 2,5 mIU/l, teprve na základě těchto dat jsme začali léčit i ženy s TSH nižším. Dávkování L-T4 má být takové, aby TSH bylo v rozmezí 0,15-2,5 mIU/l (1, 39). Zpravidla k tomu postačí dávka 50 ug/den. Tato léčba pravděpodobně nezabrání vzniku poporodní tyreoiditidy u predisponovaných žen, avšak fakt, že je pacientka pravidelně vyšetřována endokrinologem, pomůže zmírnit nepříznivé dopady této poporodní komplikace na zdravotní stav ženy a zlepšit péči o novorozence a kojence. Projeví se to rovněž na včasném zachycení Hashimotovy tyreoiditidy (včetně případů s dosud normální funkcí). To má praktický význam rovněž pro každé další těhotenství žen s touto nemocí (viz dále).

Léčba L-T4 u TPO-Ab negativních žen (izolovaně vyšší TSH) je kontroverznější, zejména při celkem normálním ultrasonografickém nálezu, avšak při TSH opakovaně > 2,5 mIU/l je léčba podle našeho názoru vhodná (27) a na léčení žen s TSH vyšším než horní mez metody pro netěhotné (4-5 mIU/l) je shoda (1). Léčba je opět cílena na „těhotenskou normu“ TSH 0,15-2,5 mIU/l a pacientky se vstupním TSH > 5 mIU/l obvykle vyžadují vyšší vstupní dávky (75-100 ug/den). V dalším průběhu je žádoucí zjistit příčinu tohoto stavu; často se prokáže rozvoj do Hashimotovy tyreoiditidy (nemusí být po celou dobu provázena pozitivitou TPO-Ab, ty se mohou objevit např. až po porodu), jindy může být



příčinou relativní nedostatek jódu aj.

Ženy s již známou Hashimotovou tyreoiditidou (např. na základě screeningu v předchozím těhotenství) by měly být kontrolovány asi 1x ročně a již při snaze o otěhotnění léčeny tak, aby splňovaly „těhotenskou normu“ TSH 0,15-2,5 mIU/l. Jsou-li již léčeny, pak po otěhotnění mají zvýšit dávku L-T4 asi o 2 denní dávky za týden, cca 30%, (2), aby se naplnila zvýšená potřeba tyreoidálních hormonů v těhotenství. V tom smyslu by měly být již na počátku dispensarizace informovány svým ošetřujícím endokrinologem, a u něho by se rovněž měly po otěhotnění aktivně přihlásit k případné úpravě takto zvýšené dávky.

## 6. Závěry disertační práce

1. Náš plošný screening prokázal poměrně vysokou prevalenci AITD, zejména HT a PPT, a počínající hypotyreózy v neselektované populaci těhotných zvoleného okresu. Prevalence HT, počínající hypotyreózy i suprese TSH na počátku gravidity vlivem stoupající hladiny hCG byly obdobné jako v tuzemských či zahraničních studiích. Rovněž prevalence výskytu TPO-Ab byla podobná jako v jiných studiích; shodujeme se i v tom, že většina TPO-Ab pozitivních žen byla eutyreoidních. PPT byla velmi častá, ještě častější než v obdobných zahraničních souborech, a to nezávisle na případné léčbě L-T4 v průběhu gravidity.
2. Pro metodu stanovení TSH, použitou v této studii, se jako nejvhodnější horní referenční hranice pro screening jeví hodnota 3,5 mIU/l.
3. Většina zachycených poruch byla asymptomatická a při vyšetřování pouze rizikových žen dle doporučených kritérií by velká část těhotných s tyreopatií nebyla endokrinologicky sledována ani léčena. Jak z důvodu časně diagnózy, tak z důvodu racionální léčby, se jeví jako užitečné provádět základní screening v celé, nikoliv selektované, populaci.
4. Statisticky významnými rizikovými faktory pro přítomnost tyreopatie nebo její vznik během gravidity ve vyšetřené populaci byla tyreopatie v osobní a rodinné anamnéze. Ostatní testované rizikové faktory buď nebyly ve sledované populaci dost frekventované, nebo se jeví jako nevýznamné z hlediska chorob štítné žlázy.
5. Z vyhodnocení průběhu těhotenství a porodu se zdá, že neléčené ženy s AITD mají více spontánních potratů.
6. Neprokázali jsme vyšší výskyt komplikací během těhotenství a při porodu ve skupině žen s abnormálními screeningovými výsledky ve srovnání se ženami s výsledky v mezích normálních hodnot pro přísnější "těhotenské normy". Ženy s abnormálními hodnotami TSH a TPO-Ab v základním screeningu byly však sledovány a v případě potřeby léčeny během celé gravidity a minimálně jednoho roku po porodu. Bezprostředním praktickým dopadem prováděného screeningu bylo zlepšení péče o těhotné ženy i matky po porodu, s minimální zátěží pro zdravé a s včasnou diagnostikou a případně i léčbou pro nemocné.
7. Na základě našich zkušeností i literárních dat jsme formulovali návrh doporučení pro screening, další vyšetření a léčbu těhotných žen s ohledem na AITD.

## Literatura

1. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoeer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: S1-S47.
2. Alexander KE, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxin requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 241-249.
3. Alexander EK. Here's to You, Baby! A step forward in support of universal screening of thyroid function during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010, 95; 1575–1577.
4. Amino N, Tada H, Hidaka Y, Crapo LM, Stagnaro-Green A. Screening for postpartum thyroiditis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84(6): 1813-1821.
5. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Thyroid disease after pregnancy: post-partum thyroiditis. In: Wass JAH, Shalet SM, editors. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford: Oxford University Press, 2002, 527-532.
6. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TGM, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 985–991.
7. Boas M, Forman JL, Juul A, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hilsted L, Chellakooty M, Larsen T, Larsen JF, Petersen JH, Main KM. Narrow intra-individual variation of maternal thyroid function in pregnancy based on a longitudinal study on 132 women. *European Journal of Endocrinology* 2009; 161: 903-910.
8. Brent GA. Editorial: diagnosing thyroid dysfunction in pregnant women: is case finding enough? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 39–41.

9. Burman KD. Postpartum thyroiditis. *UpToDate* 2002; 10(3): 1-3.
10. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 105: 239–245.
11. Casey BM. Subclinical hypothyroidism and Pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006, 61(6): 415-420.
12. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 841–851.
13. Dvořáková M, Bilek R, Čeřovská J, Hill M, Novák Z, Vavřejnová V, Vlček P, Vrbíková J, Zamrazil V. Volumy štítné žlázy u dospělé populace ve věku 18-65 let v České republice - stanovení norem. *Vnitřní lékařství* 2006; 52: 57–63.
14. Gallas PRJ, Stolk RP, Bakker K, Endert E, Wiersinga WM. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *European Journal of Endocrinology* 2002; 147: 443–451.
15. Gaertner R. Thyroid diseases in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2009; 21: 501–507.
16. Glinoe D, Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990, 71, 276–287.
17. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews* 1997, 18, 404–433.
18. Glinoe D, Delange F. The potential repercussion of maternal, fetal and neonatal

hypothyroxinémia on the progeny. *Thyroid* 2000; 10(10): 871-887.

19. Glinoeer D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Hormone and IGF Research* 2003; 13(1): S45-S54.

20. Greenspan FS, Barter JD. *Základní a klinická endokrinologie*. Praha: Nakladatelství H a H Vyšehradská, s.r.o, 2003, 198-199, 201, 576-604.

21. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 549–555.

22. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *Journal of Medical Screening* 2004; 11: 170–174.

23. Haddow JE, McClain MR, Palomaki GE, Kloza EM, Williams J. Screening for thyroid disorders during pregnancy: results of a survey in Maine. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 194: 471–474.

24. Hauerová D, Pikner R, Topolčan O, Mrázová D, Holubec L, Pecen L. Prevalence poruch štítné žlázy u těhotných žen v západočeském regionu ve 2. trimestru těhotenství v roce 2000-pilotní studie. *Vnitřní Lékařství* 2002; 48(7): 629-631.

25. Hauerová D, Pikner R, Topolčan O, Mrázová D, Holubec L, Pecen L. Tyreopatie u těhotných žen a jejich vývoj po porodu. *Vnitřní Lékařství* 2002; 48(11): 1060-1064.

26. Hershman JM. Thyroid disease during pregnancy. In: Wass JAH, Shalet SM, editors. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*. Oxford: Oxford University Press, 2002, 522-536.

27. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabacova B, Malirova E, Vizda J, Svilius I, Cepkova J, McGrath C, Maly J. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *European Journal of Endocrinology* 2010; 163: 645–650.
28. Kokandi AA, Parkers AB, Premawardhana LD, John R, Lazarus JH. Association of postpartum thyroid dysfunction with antepartum hormonal and immunological changes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88(3): 1126-1132.
29. Kořenek A. Nikotinismus a štítná žláza v časně graviditě. *Gynekolog: časopis ženských lékařů* 2008; 17(6): 219-222.
30. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, Malone FD, Porter TF, Nyberg DA, Bernstein P, D'Alton ME; for the FaSTER Research Consortium. First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008; 199: 62.e1-62.e6.
31. Lazarus JH. Treatment of hyper- and hypothyroidism in pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 83: 514-518.
32. Lazarus JH. Thyroid Dysfunction: Reproduction and postpartum thyroiditis. *Seminars in Reproductive Medicine* 2002; 20(4): 381-388.
33. Lazarus JH, Parkes AB, Premawardhana LDKE. Postpartum thyroiditis. *Autoimmunity* 2002; 35(3): 169-173.
34. Lazarus JH. Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy. *Thyroid* 2002; 12(10): 861-865.

35. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. *Journal of Clinical Pathology* 2005; 58, 449–452.
36. Lebl J, Zapletalová J, Koloušková S. *Dětská endokrinologie*. Praha: Galén, 2004, 31-33, 307-342.
37. Límanová Z, Zamrazil V. Má být zaveden screening funkčních tyreoidálních onemocnění u dospělých v České republice? *Diabetes, metabolismus, endokrinologie a výživa* 2004; 7(3): 124-129.
38. Límanová Z. Screening funkčních tyreopatií se zvláštním zřetelem k těhotenství a vývoji plodu. *Revue endokrinologie* 2006; 9(1): 11-16.
39. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *New England Journal of Medicine* 1990; 323(2): 91-96.
40. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. *Best practice and research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 18(2): 213-224.
41. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid* 2005; 15: 44–53.
42. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 72: 209–213.
43. Moleti M, Lo Presti VP, Mattina F, Mancuso A, De Vivo A, Giorgianni G, Di Bella B, Trimarchi F, Vermiglio F. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status.

European Journal of Endocrinology 2009; 160: 611–617.

44. Morreale de Escobar G. Maternal hypothyroxinemia versus hypothyroidism and potential neurodevelopment. Alterations of her offspring. *Ann Endocrinology (Paris)* 2003; 64(1): 51-52.

45. Morreale de Escobar G, Escobar F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology Metabolism* 2004; 18: 225-248.

46. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *European Journal Endocrinology* 2004; 151: U25-27.

47. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocrine Reviews* 2001; 22 (5): 605–630.

48. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effect on obstetrical complications. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 2587–2591.

49. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 1699–1707.

50. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Annals of Clinical Biochemistry* 2001; 38, 329–332.

51. Pinchera A, Marino M, Fiore E. Clinical import measuring of thyroid autoantibodies. *Thyroid International* 2003; 3.



52. Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, vander Heide D, van Son MM, Komproue IH. Microsomal antibodies in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 1993; 129: 26-30.
53. 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. *Clinical Endocrinology* 2003; 59: 282–288.
54. Pop VJ, Vulmsa T. Maternal hypothyroxinaemia during (early) gestation. *The Lancet* 2005; 365: 1604-1606.
55. Poppe K, Velkeniers B, Glinoeer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* 2008; 4: 394–405.
56. Premawardhana LDKE, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, Lazarus JH. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: Prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 71–75.
57. Premawardhana LDKE, Parkes AB, John R, Harris B, Lazarus JH. Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid* 2004;14(8):610-5.
58. Roti E, Uberti E. Post-partum thyroiditis – a clinical update. *European Journal of Endocrinology* 2002; 146, 275–279.
59. Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley TA, Bilous RW and Vaidya B. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94 (2): 570-574.

60. Soukup T, Bradna P, Hrnčič Z. Vzájemné vztahy mezi imunopatologií revmatických nemocí a tyreopatií. Lékařské zprávy LF UK Hradec Králové 2004; 49(5-6): 153-159.
61. Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. European Journal of Endocrinology 2009; 160: 791-797.
62. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2002; 87(9): 4042-4047.
63. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism 2004; 18: 167–181.
64. Stárka L, Zamrazil V. Základy klinické endokrinologie. Praha: Maxdorf , 2005, 81-108.
65. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. Journal of the American Medical Association 2004; 291: 228–238.
66. Špitálníková S, Horáček J, Pěkná E, Štěrbák F. Screening tyreopatií v těhotenství. Diabetes, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 2005; 8(4): 203.
67. Šterzl I. Přehledná imunoendokrinologie. Praha: Maxdorf, 2006, 76-80.
68. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2009; 200: 267.e1 267.e7.
69. Utiger R D. Maternal hypothyroidism and fetal development. New England Journal of Medicine 1999; 341: 601-602.

70. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 203–207.

71. Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Moretti C, Raminini C. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutic approach. *American Journal of Reproduction and Immunology* 2000; 43: 204-208.

72. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995; 5: 425-434.

73. Zamrazil V, Bilek R, Cerovska J, Delange F. The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps toward success. *Thyroid* 2004; 14: 49–56.

## Příloha číslo 1

### Dotazník pro těhotné ženy a informovaný souhlas se screeningem tyreopatií v těhotenství (vyšetření TSH, TPO-Ab)

#### Dotazník pro těhotné ženy

Jméno ..... Týden těhotenství.....  
Příjmení.....  
Rodné číslo..... Adresa.....  
Pojišťovna.....  
Telefon.....

1. Souhlasím s provedením níže popsaného vyšetření funkce štítné žlázy. Údaje získané při tomto vyšetření a prostřednictvím tohoto dotazníku budou součástí mé zdravotní dokumentace a budou použity pouze pro zdravotnické účely.

.....

2. Měla jste v minulosti nebo máte nějaké onemocnění štítné žlázy?

ANO Víte jaké? .....

NE

3. Máte cukrovku?

ANO Víte jakého typu?.....

NE

4. Někdo z Vaší rodiny (z pokrevních příbuzných) trpěl nebo trpí onemocněním štítné žlázy?

ANO Víte jakým? .....

NE

5. Někdo z Vaší rodiny měl nebo má cukrovku?

ANO Víte jakého typu? .....

NE

6. Kouříte nebo kouřila jste před otěhotněním?

ANO

NE

7. O kolikáté Vaše těhotenství se nyní jedná?

Počet potratů..... mimo umělých přerušení těhotenství

Počet porodů.....

8. V průběhu minulého nebo minulých těhotenství, po potratu, porodu nebo během šestinedělí se u Vás projevila porucha funkce štítné žlázy?

ANO Víte jaká? .....

NE

9. V průběhu minulého nebo minulých těhotenství se u Vás projevila porucha tolerance cukrů nebo těhotenská cukrovka?

ANO

NE

Jméno lékaře.....

Datum.....

Vážená paní,

nabízíme Vám možnost vyšetření funkce štítné žlázy v rámci obvyklého vstupního vyšetření těhotných. Správná funkce štítné žlázy nyní ovlivňuje nejen Váš zdravotní stav ale i zdravý vývoj Vašeho dítěte.

Během těhotenství, porodu a šestinedělí dochází častěji k postižení štítné žlázy zánětem. Příčinou tohoto zánětu je napadení tkáně štítné žlázy vlastními buňkami, které za normálních okolností zajišťují obranu lidského těla proti poškození mikroorganismy. Vyšší riziko takového onemocnění mají ženy, které trpí či v minulosti trpěly onemocněním štítné žlázy, ženy trpící diabetem 1. typu nebo ženy, které v minulosti potratily. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat i ženám, u jejichž přírodních příbuzných se výše zmíněná onemocnění vyskytují.

Vyšetření spočívá v odběru malého množství žilní krve a vyšetření hladiny hormonů štítné žlázy i protilátek proti tkáni štítné žlázy, které se u některých pacientek mohou

vyskytnout v krvi. Ženy, u nichž by získané výsledky ukazovaly na možnost onemocnění štítné žlázy, budou vyšetřeny podrobněji endokrinologem a v případě potřeby bude zahájena odpovídající léčba.

Včasné odhalení poruchy funkce štítné žlázy a její případná adekvátní léčba jsou důležité pro Vaše zdraví, správný průběh těhotenství, šestinedělí i zdravý, ničím nerušený růst Vašeho dítěte.

MUDr. Mgr. Sylvie Špitálníková

Endokrinologická ambulance pro těhotné ženy ONM Nemocnice  
Havlíčkův Brod

MUDr. Pavel Antonín

Přednosta Gynekologicko-porodnického oddělení Nemocnice  
Havlíčkův Brod

Prof. MUDr. Jiří Horáček, CSc.

Endokrinologická ambulance II. interní kliniky  
Fakultní nemocnice Hradec Králové

## Příloha 2

### Statistické výpočty, které se týkají výsledků gravidity u screenovaných žen

Testovali jsme závislost rizika spontánního potratu, porodnických komplikací, délky těhotenství, hmotnosti a délky plodu na tyreopatii v těhotenství dle vyšetření TSH/TPO-Ab. Zde jsme zjistili, že vyjma TSH <0,15 mIU/l, které zvyšuje statisticky významně počet komplikací při porodu, se nám nepodařilo jinou statisticky významnou závislost prokázat.

#### I. Závislost rizika spontánního potratu na tyreopatii dle vyšetření TSH/TPO-Ab

		TSH mimo 0,15-5mIU/l nebo TPO-Ab mimo 0-20IU/ml		
		ANO	NE	celkem
spontánní potrat	ANO	15	115	130
	NE	361	1899	2260
	celkem	376	2014	2390

Pravděpodobnost spontánního potratu mezi všemi pacientkami je  $130/2390 = 5,4 \%$ . Ve skupině pacientek pozitivních dle vyšetření TSH/TPO-Ab je tato hodnota  $15/376 = 4,0 \%$  (dokonce nižší!!!) a ve skupině negativních  $115/2014 = 5,7 \%$ .

Uvedený rozdíl lze z pohledu statistiky hodnotit jako nevýznamný. Na základě nashromážděných dat tedy nelze prokázat závislost spontánního potratu na tyreopatii dle vyšetření TSH/TPO-Ab.

#### II. Závislost porodnických komplikací na tyreopatii dle vyšetření TSH/TPO-Ab

		TSH mimo 0,15-5mIU/l nebo TPO-Ab mimo 0-20 IU/ml		
		ANO	NE	celkem
porodnické komplikace	ANO	60	280	340
	NE	292	1610	1902
	celkem	352	1890	2242

Pravděpodobnost porodnických komplikací mezi všemi rodičkami je  $340/2242 = 15,2 \%$ . Ve skupině rodiček pozitivních dle vyšetření TSH/TPO-Ab je tato hodnota  $60/352 = 17,0 \%$  a ve skupině negativních  $280/1890 = 14,8 \%$ . Uvedený rozdíl lze z pohledu statistiky hodnotit jako nevýznamný. Na základě nashromážděných dat tedy nelze prokázat závislost porodnických komplikací na tyreopatii dle vyšetření TSH/TPO-Ab. Pouze nižší TSH s sebou neslo statisticky významně zvýšené riziko vznik komplikací v těhotenství a při porodu (viz výše).

### III. Závislost délky těhotenství na tyreopatii dle vyšetření TSH/TPO-Ab

		TSH mimo 0,15-5mIU/l nebo TPO-Ab mimo 0-20 IU/ml		
		ANO	NE	celkem
délka těhotenství v normě	ANO	<b>218</b>	<b>1183</b>	<b>1401</b>
	NE	<b>87</b>	<b>410</b>	<b>497</b>
	celkem	305	1593	1898

Pravděpodobnost porodu mimo 37. až 40. týdnem těhotenství je mezi všemi rodičkami  $497/1898 = 26,2 \%$ . Ve skupině rodiček pozitivních dle vyšetření TSH/TPO-Ab je tato hodnota  $87/305 = 28,5 \%$  a ve skupině negativních  $410/1593 = 25,7 \%$ .

Uvedený rozdíl lze z pohledu statistiky hodnotit jako nevýznamný. Na základě nashromážděných dat tedy nelze prokázat závislost délky těhotenství (ve smyslu výše uvedeném) na tyreopatii dle vyšetření TSH/TPO-Ab.

Podrobnějším zkoumáním se ukazuje, že pravděpodobnost délky těhotenství mimo uvedený rozsah lze lépe predikovat na základě hodnoty TSH:

### IV. Závislost délky těhotenství na TSH mimo interval 0,15-5 mIU/l

		TSH mimo 0,15-5 mIU/l		
		ANO	NE	celkem
délka těhotenství v normě	ANO	<b>117</b>	<b>1284</b>	1401
	NE	<b>57</b>	<b>440</b>	497
	celkem	174	1724	1898



Ve skupině rodiček pozitivních dle porovnání TSH s intervalem 0,15-5 mIU/l je pravděpodobnost porodu mimo 37. až 40. týden těhotenství  $57/174 = 32,8 \%$  a ve skupině negativních jen  $440/1724 = 25,5 \%$ . Statistická významnost byla testována testem nezávislosti v kontingenční tabulce. Hladina významnosti byla při použití jednostranného i oboustranného testu pak  $p < 0,05$ . Uvedený rozdíl je možné z pohledu statistiky hodnotit jako významný. Na základě nashromážděných dat tedy lze prokázat závislost délky těhotenství na tyreopatii dle vyšetření TSH (ve smyslu výše uvedeném).

#### V. Závislost hmotnosti plodu na tyreopatii dle vyšetření TSH/TPO-Ab

		<b>TSH mimo 0,15-5mIU/l nebo TPO-Ab mimo 0-20IU/l</b>		
		ANO	NE	celkem
<b>hmotnost plodu v normě</b>	ANO	<b>288</b>	<b>1586</b>	<b>1874</b>
	NE	<b>60</b>	<b>283</b>	<b>343</b>
	celkem	348	1869	2217

Pravděpodobnost porodu plodu o hmotnosti mimo 2500g až 4000g je mezi všemi rodičkami  $343/2217 = 15,5 \%$ . Ve skupině rodiček pozitivních dle vyšetření TSH/TPO-Ab je tato hodnota  $60/348 = 17,2 \%$  a ve skupině negativních  $283/1869 = 15,1 \%$ .

Uvedený rozdíl lze z pohledu statistiky hodnotit jako nevýznamný. Na základě nashromážděných dat tedy nelze prokázat závislost hmotnosti plodu (ve smyslu výše uvedeném) na tyreopatii dle vyšetření TSH/TPO-Ab.

#### VI. Závislost délky plodu na tyreopatii dle vyšetření TSH/TPO-Ab

		<b>TSH mimo 0,15-5 nebo TPO-Ab mimo 0-20</b>		
		ANO	NE	celkem
<b>délka plodu</b>	průměr	<b>49,80</b>	<b>49,80</b>	<b>49,81</b>
	medián	<b>50,00</b>	<b>50,00</b>	<b>50,00</b>
	počet	321	1714	2035

Průměrná délka plodu je pro obě skupiny rodiček přibližně rovna hodnotě 49,8 cm a

nezávisí tedy na tyreopatii dle vyšetření TSH/TPO-Ab.

### **VII. Závislost rizika spontánního potratu na výši TPO-Ab**

Pro otestování závislosti rizika spontánního potratu na výši TPO-Ab byl zjišťován výskyt tohoto rizika v osmi disjunktních intervalech pro TPO-Ab (pro volbu intervalů nebyla použita žádná exaktní metoda, spíš snaha docílit podobných četností).

Zjištěné hodnoty ukazuje následující tabulka:

### **VII. Tabulka závislost rizika spontánního potratu na hladině TPO-Ab**

Interval pro TPO-Ab		Celkem pacientek	Počet spontánních potratů	Pravděpodobnost spontánního potratu
0	< 1	59	3	<b>5,1 %</b>
1	< 2	253	14	<b>5,5 %</b>
2	< 3	530	35	<b>6,6 %</b>
3	< 4	530	28	<b>5,3 %</b>
4	< 5	357	17	<b>4,8 %</b>
5	< 10	380	18	<b>4,7 %</b>
10	< 50	141	7	<b>5,0 %</b>
50		140	8	<b>5,7 %</b>

Rozdíl pravděpodobnosti spontánního potratu od hodnoty 5,4 % (viz kap. 0.) lze z pohledu statistiky ve všech uvedených intervalech hodnotit jako nevýznamný. Na základě nashromážděných dat tedy nelze prokázat závislost rizika spontánního potratu na výši TPO-Ab.

### **VIII. Závislost porodnických komplikací na výši TPO-Ab**

Pro otestování závislosti porodnických komplikací na výši TPO-Ab byl zjišťován výskyt porodnických komplikací v osmi disjunktních intervalech pro TPO-Ab (pro volbu intervalů nebyla použita žádná exaktní metoda, spíš snaha docílit podobných četností). Zjištěné hodnoty ukazuje následující tabulka:

### VIII. Tabulka závislosti porodnických komplikací na výši TPO-Ab

<i>Interval pro TPO-Ab</i>		<i>celkem rodiček</i>	<i>počet komplikací</i>	<i>pravděpodobnost komplikací</i>
0	< 1	56	8	<b>14,3 %</b>
1	< 2	237	41	<b>17,3 %</b>
2	< 3	493	76	<b>15,4 %</b>
3	< 4	498	70	<b>14,1 %</b>
4	< 5	339	44	<b>13,0 %</b>
5	< 10	362	59	<b>16,3 %</b>
10	< 50	132	19	<b>14,4 %</b>
50		125	23	<b>18,4 %</b>

Rozdíl pravděpodobnosti porodnických komplikací od hodnoty 15,2 % (viz kap. 0.) lze z pohledu statistiky ve všech uvedených intervalech hodnotit jako nevýznamný. Na základě nashromážděných dat tedy nelze prokázat závislost porodnických komplikací na výši TPO-Ab.