

Н.В. Пашковська, д.мед.н., професор, кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету

Сучасні підходи до лікування гіпотиреозу у дорослих

Гіпотиреоз є одним з найбільш поширених хронічних захворювань, яке розвивається внаслідок часткової або повної втрати функції щитоподібної залози та дії тиреоїдних гормонів на організм. На сьогодні поширеність маніфестного гіпотиреозу за різними даними становить 0,2-2%, субклінічного – до 3% у чоловіків та до 10% у жінок, а в осіб старше 70 років сягає 13-14% [6, 25]. В Україні станом на початок 2016 року на офіційному обліку перебувало близько 100 тисяч осіб з цим захворюванням.



Н.В. Пашковська

Для більшості пацієнтів гіпотиреоз є постійним станом, який вимагає довічної замісної терапії, окремі аспекти якої постійно дискутуються. Зокрема, результати досліджень останніх років розкрили фізіологічне підґрунтя невдоволення деяких пацієнтів від монотерапії левотироксину (L-T4), що посилює інтерес та дискусію в наукових колах відносно можливих альтернативних методів лікування гіпотиреозу.

На сьогодні монотерапія левотироксину залишається єдиним стандартом лікування гіпотиреозу згідно з усіма останніми клінічними настановами [6, 13, 15]. Обґрунтування її засновано на периферичній конверсії екзогенно введеного прогормону тироксину (T4) в його активний метаболіт трийодтиронін (T3), а загальне визнання впродовж багатьох років пояснюється підтвердженою високою ефективністю, гарною абсорбцією (70-80%) в кишечнику, тривалістю (приблизно 7 днів) періодом напіввиведення, який дозволяє зручне дозування лише один раз на день, а також низьким спектром побічних ефектів.

Замісна терапія левотироксину має три основні цілі: забезпечення зменшення проявів симптомів гіпотиреозу, в тому числі біологічних та фізіологічних маркерів захворювання, нормалізація сироваткового рівня тиреотропного гормону (ТТГ) та гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), а також уникнення передозування, особливо у літніх людей [13].

Існує кілька підходів до ініціювання терапії левотироксину. Згідно з одним із них препарат призначається у повній замісній дозі (приблизно 1,6 мкг/г маси тіла), якщо сироватковий рівень ТТГ помітно підвищений, і у більш низькій дозі (25-50 мкг) – помірно (при ТТГ ≤ 10 мОд/л).

Повна добова доза препарату може одразу призначатися особам молодого і середнього віку без супутніх захворювань, у той час як пацієнтам похилого віку та особам із серцево-судинними захворюваннями терапію починають з низьких доз із повільним підвищенням з метою запобігання виникнення серцево-судинних подій. У якості початкової дози в осіб старше 50-60 років без ішемічної хвороби серця (ІХС) рекомендується призначення 50 мкг левотироксину [6]. У пацієнтів із ІХС лікування завжди повинно починатися з низьких доз левотироксину (12,5-25 мкг/добу) з поступовим збільшенням із урахуванням клінічних симптомів і рівня сироваткового ТТГ.

Корекція дози L-T4 здійснюється через 4-6 тижнів (змінюється на 12,5-25 мкг/добу в той чи інший бік залежно від рівня ТТГ до досягнення еутиреозу). Після цього ТТГ слід вимірювати через 4-6 місяців, а потім щорічно для контролю компенсації.

Цільовим параметром компенсації первинного гіпотиреозу є досягнення рівня ТТГ від 0,45 до 4,12 мОд/л [6]. Ступінь прояву клінічних симптомів гіпотиреозу, таких як сухість та огрубіння шкіри, непереносимість холоду, закрепи, збільшення ваги, набряки, брадикардія, когнітивні порушення, а також зниження та подовження часу ахілового рефлексу, відрізняється у різних пацієнтів і не завжди

відповідає змінам лабораторних параметрів. Крім того, практично всі вони є неспецифічними і трапляються й при інших захворюваннях, отож не можуть бути надійними самостійними критеріями компенсації гіпотиреозу, а повинні оцінюватися разом із рівнем ТТГ.

Це ж стосується й тканинних біомаркерів тиреоїдних гормонів (ТГ), до яких відносять глобулін, що зв'язує статеві гормони, остеокальцин, n-телопептид, загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни (а), креатинкіназу, феритин, міоглобін і такі ферменти, як активатор тканинного плазміногену, АПФ і глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназу. Зміни цих маркерів при гіпотиреозі нерідко відбуваються в межах референтних значень, характерних для інших захворювань, отож можуть розглядатися тільки у якості додаткових критеріїв для забезпечення оптимізації замісної терапії.

При призначенні стартової дози левотироксину необхідно враховувати вагу пацієнта, м'язову масу, наявність вагітності, етіологію гіпотиреозу, ступінь підвищення ТТГ, вік, загальний клінічний стан, в тому числі наявність серцево-судинних захворювань. Крім того, слід також з'ясувати цільовий рівень ТТГ відповідно до певної клінічної ситуації [6, 9, 13, 18].

Загальноприйнятими вважаються добові дози левотироксину із розрахунку 1,6-1,8 мкг/кг фактичної маси тіла, хоча за результатами низки досліджень вони можуть бути вищими для окремих груп пацієнтів і становити 2,0-2,1 мкг/кг, а у хворих на рак ЩЗ з метою супресії – 2,1-2,7 мкг/кг [12].

Деякі науковці вважають, що доза левотироксину більше залежить від м'язової маси тіла, отож пропонують обчислювати її на кг «ідеальної» ваги [21, 23]. Виявлені у низці досліджень зменшення адекватної дози левотироксину із віком, а також більшу потребу у чоловіків пов'язують саме з цим фактом та/або зі змінами, спричиненими менопаузою (у жінок).

Також має значення етіологія гіпотиреозу, яка визначає залишкову функціональну тканину ЩЗ. Зокрема, у пацієнтів після тиреоїдектомії доза L-T4, як правило, більше, ніж при гіпотиреозі, що виник на тлі аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) [19].

Дози L-T4 повинні бути адекватними для максимальної нормалізації рівня ТТГ, оскільки недостатня компенсація гіпотиреозу небезпечна через негативний вплив на ліпідний профіль крові та прогресування серцево-судинних захворювань [13]. З іншого боку, терапія левотироксину, зважаючи на його інотропні і хронотропні ефекти на серце, є потенційною причиною стенокардії у хворих з тяжкою ІХС. За цієї причини, як вже зазначалося, терапію гіпотиреозу в таких осіб починають з низьких доз препарату (за деякими рекомендаціями – навіть з 6,25 мкг/добу) із повільним підвищенням. Одночасне використання бета-адреноблокаторів може полегшити процес титрування.

За даними низки досліджень, наявність захворювань шлунково-кишкового тракту значно обмежує можливість компенсації гіпотиреозу або супроводжується

потребою більших доз левотироксину (наприклад, при гастриті, асоційованому з *Helicobacter pylori*, – 2,05 проти 1,5 мкг/кг/добу в осіб без цього захворювання), а їх ефективне лікування, зокрема ерадикаційна терапія, веде до зниження рівня сироваткового ТТГ у хворих із нечутливістю до високих доз левотироксину [31]. Тому в пацієнтів, у яких адекватна доза левотироксину виявилася значно вищою, ніж очікувалося, слід враховувати наявність шлунково-кишкових розладів, зокрема таких, як асоційований з *Helicobacter pylori* гастрит, атрофічний гастрит або целиакія. Після лікування рекомендується провести повторну оцінку функції ЩЗ і, за необхідності, корекцію дози левотироксину [13].

Потреба у дозі левотироксину також може зростати у разі нефротичного синдрому, що супроводжується значною втратою транспортних білків (тироксинз'язувального глобуліну, транстиретину і альбуміну).

Проблеми з психічним здоров'ям, такі як депресія, розлади особистості тощо, можуть ускладнити лікування гіпотиреозу внаслідок зниження комплаєнтності пацієнтів. Вони також можуть бути причиною соматизації, симуляції або індукованого тиреотоксикозу внаслідок передозування препарату. Такі пацієнти потребують нагляду з боку психіатра (психолога), водночас повинні бути виключені всі інші чинники, які могли би стати причиною подібної симптоматики. Цілі лікування гіпотиреозу для пацієнтів з поведінковими та психічними розладами є такими ж, як і для інших хворих. Потрібно враховувати психічний стан пацієнта, якщо тяжкість симптомів не відповідає ступеню прояву лабораторно підтвердженої тиреоїдної дисфункції або іншого захворювання або якщо стан психічного здоров'я заважає ефективній замісній терапії левотироксину.

Дослідження останніх років показали, що адекватна доза левотироксину в окремих індивідуумів залежить від поліморфізму генів дейодинази, що детермінують різницю у периферичному метаболізмі ТГ [38]. Проте на сьогодні генетичне тестування цих специфічних поліморфізмів дейодинази є доступним тільки за умов наукових досліджень. Крім того, встановлено незначний ефект варіантів гену дейодинази типу 2, які впливають на рівні гормонів ЩЗ. Тому на сьогодні генетичне тестування для визначення поліморфізму дейодинази 2-го типу не рекомендується в якості керівництва для вибору терапії [13].

Згідно з сучасними клінічними настановами Американської тиреоїдної асоціації (АТА) рекомендується використання брендового левотироксину або дженерика в якості альтернативи [13]. Заміна одного препарату на інший потенційно може призвести до зміни дози, тому слід уникати таких замінів. Оскільки використання різних препаратів левотироксину може бути пов'язане зі зміною рівнів ТТГ в сироватці крові внаслідок відмінностей у засвоєнні препаратів і, відповідно, різним ступенем впливу на показники тиреоїдного гомеостазу, заміна на ідентичну сполуку левотироксину (інша фірма-виробник або дженерик) повинна супроводжуватися повторною оцінкою рівня ТТГ в сироватці крові.

Вищезазначені рекомендації ґрунтуються на результатах проспективних, рандомізованих досліджень, згідно з якими виявлено різницю у терапевтичній ефективності оригінальних препаратів та дженериків, і стосуються переважно пацієнтів, для яких коливання ТТГ з виходом за рівні референтних значень є вкрай небажаними в аспекті декомпенсації гіпотиреозу та/або погіршення перебігу супутнього захворювання (діти, ослаблені пацієнти, хворі із високим ризиком раку ЩЗ, вагітні).

Продовження на стор. 38.

Справка 3У

Оригінальний левотироксин Еутирокс виробництва компанії Merck KGaA (Німеччина), представлений ТОВ «Такеда Україна», – єдиний в Україні левотироксин, зареєстрований в шести дозуваннях – 25, 50, 75, 100, 125 та 150 мкг, що спрощує підбір дози пацієнтам з гіпотиреозом залежно від індивідуальної потреби. Доза замісної терапії оригінальним препаратом Еутирокс згідно з інструкцією для медичного застосування розраховується індивідуально залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Оцінка ефективності лікування заснована на визначенні рівня ТТГ, який повинен бути в межах нормальних величин. У більшості випадків лікування починається з призначення повної розрахованої дози левотироксину, за винятком літніх пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, для яких безпечним буде поступове (кожні 2 тижні) збільшення дози з 12,5 мкг/добу до підтримувальної під регулярним контролем рівня гормонів щитоподібної залози (Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс Р.П. МОЗ України: № UA/8388/01/01, № UA/8388/01/02, № UA/8388/01/03, № UA/8388/01/04, № UA/8388/01/05, № UA/8388/01/06).

Сучасні підходи до лікування гіпотиреозу у дорослих

Продовження. Початок на стор. 37.

Слід зазначити, що єдиним оригінальним брендовим препаратом левотироксину, зареєстрованим в Україні, є Еутирокс, який представлений в Україні ТОВ «Такеда Україна». Завдяки високій якості та надійності препарат упродовж кількох десятиліть здобув заслужене визнання у понад 70 країнах. Доступність широкого спектру дозувань забезпечує підбір оптимальної «готової» дози. Оскільки коректний підбір дози левотироксину є надзвичайно важливим, особливо у зазначених вище категорій пацієнтів, зручне дозування Еутироксу допомагає здійснити його більш якісно. Все це покращує комплаєнс і дозволяє досягти максимальної компенсації гіпотиреозу.

Відповідно до останніх клінічних настанов рекомендується приймати левотироксин регулярно – або за 60 хв до сніданку, або перед сном (через 3 години або більше після вечірнього прийому їжі) для оптимального, послідовного засвоєння [13]. Існують роботи, якими доведено оптимальне споживання левотироксину за 60 хв до сніданку або перед сном після щонайменше 3-годинного голодування [29, 33]. Варто зазначити, що у всіх попередніх рекомендаціях та інструкціях до препаратів дозволявся прийом препарату за 30 хв до сніданку. Виконання нової настанови може виявитися проблематичним для багатьох пацієнтів (насамперед для тих, хто навчається або працює), оскільки складно витримати годинний інтервал між пробудженням та прийомом їжі. Не меншу проблему становить забезпечення 3-годинного проміжку між вечерею та сном. Тому слід зазначити, що у разі неможливості дотримання цих рекомендацій допускається прийом препарату за 30 хв до сніданку, водночас для підтримки стабільного рівня ТТГ бажано споживати однаково за складом їжу та уникати продуктів, які обмежують поглинання левотироксину. До останніх належать деякі напої, що сприяють секвестрації левотироксину (наприклад, кава) або впливають на кишковий транспорт (цитрусові соки).

До препаратів, що можуть змінити поглинання левотироксину, відносять карбонат кальцію, інгібітори протонної помпи, секвестранти жовчних кислот (холестирамін і колесевелам), фосфатні сполучні речовини, сульфат заліза, алюміній-вмісні антациди, сукральфат та інші засоби, що нейтралізують підвищену кислотність. Тому рекомендується за можливості відокремити прийом левотироксину (щонайменше на 4 години) від інших лікарських препаратів і харчових добавок, які потенційно можуть заважати всмоктуванню [13].

Призначення або відміна естрогенів та андрогенів також повинні супроводжуватися повторною оцінкою рівня ТТГ в сироватці, оскільки ці препарати можуть змінювати потребу в левотироксині [13]. Необхідно повторно оцінити рівень ТТГ також у пацієнтів, яким призначено інгібітори тирозинкінази (протипухлинні засоби). Крім того, рекомендується моніторинг рівня ТТГ, якщо пацієнт приймає такі препарати, як фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, сертралін. Вплив зазначених препаратів на ефективність лікування левотироксином може бути пов'язаний із дією на дейодиназну активність і, як наслідок, перетворення Т4 на Т3, на механізми подальшої деградації гормонів, а також зі зміною концентрації тироксин-зв'язувального глобуліну (ТЗГ).

Якщо пацієнти щодня приймають однакові дози левотироксину, їх сироваткові рівні ТТГ повинні залишатися у досить вузькому діапазоні. У разі несподіваних коливань або постійно підвищених концентрацій ТТГ, незважаючи на великі дози левотироксину, потрібно з'ясувати можливі чинники, що впливають на поглинання і метаболізм препарату. Також слід мати на увазі, що препарати втрачають свою ефективність із завершенням терміну придатності або при порушенні вимог до зберігання. Якщо в силу певних обставин не вдається дотримуватися режиму регулярного щоденного споживання левотироксину, пропонується варіант із зменшення частоти прийому левотироксину два рази на тиждень або щотижня, починаючи з дози, яка дорівнює семиразовій добовій дозі із розрахунку на кг маси тіла [35]. Водночас, незважаючи на результати досліджень, що підтверджують адекватність такої терапії, всі вони не були довгостроковими, отож немає обґрунтованих даних щодо її віддалених наслідків.

У переважній більшості пацієнтів немає побічних ефектів від застосування препаратів левотироксину, оскільки вони ідентичні молекулі, що виробляється організмом. Симптоми, які деякі пацієнти сприймають як побічну реакцію (головний біль, прискорене серцебиття, занепокоєння тощо), можуть виникати у відповідь на збільшення рівня ТГ в крові. У таких випадках рекомендується зменшити дозу левотироксину і в подальшому титрувати її більш повільно. Іноді погане перенесення може бути пов'язано із дефіцитом заліза в організмі, що потребує адекватного лікування [3]. Алергія на окремі наповнювачі (лактозу, камедь акації, глютен) трапляється дуже рідко. У фармацевтичній промисловості лактоза широко використовується і формує основу більш ніж 20% рецептурних і близько 65% безрецептурних препаратів, оскільки дозволяє збільшити стабільність, розчинність, ефективність і безпеку активної речовини. У разі небажаних явищ рекомендують спробувати перейти на розчинні у гліцерині препарати L-T4, що не містять наповнювачів. У будь-якому випадку, якщо алергічні реакції зберігаються, потрібна консультація алерголога, щоб виключити інші алергени.

Як вже зазначалося, метою замісної терапії гіпотиреозу є нормалізація рівнів ТТГ (від 0,45 до 4,12 мОд/л) [6]. Водночас слід враховувати, що цей показник збільшується з віком. Зокрема, встановлено, що у здорових осіб похилого віку без тиреоїдної патології він становить 7,5 мОд/л [30]. Крім того, існують дані, згідно з якими збільшення рівня ТТГ у літніх осіб вище традиційного діапазону асоціюється із зниженням показників смертності та покращанням якості життя [25]. На основі наявних відомостей вважають доцільним підняти цільовий рівень ТТГ в сироватці крові до 4-6 мОд/л для осіб старше 70-80 років [13].

З іншого боку, окремими дослідженнями показано, що лікування препаратами L-T4 із досягненням субнормальних рівнів сироваткового ТТГ асоціюється із триразовим збільшенням ризику розвитку фібриляції передсердь у пацієнтів старше 65 років, зниженням щільності кісткової тканини і зростанням частоти переломів у жінок в постменопаузі та зростанням смертності від серцево-судинних захворювань, отож необхідно помірковано підходити до замісної терапії левотироксином у цієї категорії пацієнтів, уникаючи передозування [16, 24, 28].

Дотримання низьконормальних значень ТТГ теоретично може мати сенс для хворих, у яких після досягнення еутиреозу залишаються такі прояви, як дисліпідемія, ожиріння, депресія або недовolenість від терапії. Водночас обґрунтованих доказів для цього на сьогодні недостатньо, отож такий підхід не рекомендований [13].

Оскільки вторинний (центральний) гіпотиреоз характеризується недостатнім виробленням гіпофізом ТТГ, рівень останнього не може бути маркером компенсації захворювання, а оцінка здійснюється за рівнем вільного Т4. При цьому метою лікування є підтримання сироваткового рівня Т4 у верхній половині референтних значень. Водночас у пацієнтів похилого віку або із супутніми захворюваннями, які мають значний ризик ускладнень через передозування, цільове значення Т4 може бути нижчим.

Останнім часом піднімається питання про доцільність в окремих випадках оцінки компенсації гіпотиреозу також за сироватковим рівнем Т3. Як відомо, від 60 до 80% загальної кількості ТГ, що виробляються ЩЗ, надходить у кров у формі Т4, який є відносно малоактивним ТГ («прогормоном»). При цьому значна частина Т4 безпосередньо в клітинах конвертується в біологічно активну форму – Т3. Зокрема, 80-90% Т3 продукується на периферії шляхом дейодування Т4 за допомогою селеновмісних ензимів – дейодиназ. Вважається, що плазмовий Т3 є основним і, можливо, єдиним джерелом Т3 для тканин, в яких потенційно може бути знижена дейодиназна активність і, як наслідок, розвиватися тканинний гіпотиреоз. Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що різні тканини можуть мати різні концентрації Т3, у тому числі й за рахунок різної дейодиназної активності, тобто існує своєрідний тканинноспецифічний тиреоїдний статус, а нормалізація рівня ТТГ не забезпечує однакових рівнів Т3 в різних тканинах [27].

Існує думка, що виявлені низкою авторів низькі рівні Т3 у циркуляторному руслі або в тканинах при нормальних значеннях ТТГ [22, 36] можуть бути причиною неможливості повного усунення симптомів гіпотиреозу. Більше того, було показано, що для досягнення нормальних значень Т3 рівні ТТГ повинні бути нижчими за референтні [37]. Водночас при проведенні досліджень в цьому напрямку не було враховано всіх можливих чинників впливу на рівень Т3, а також низку біохімічних аспектів, не доведено зв'язок задоволення пацієнтів від лікування із нормалізацією цього показника. Слід також враховувати, що із віком не тільки зростають значення ТТГ, а й зменшуються рівні Т3, що значно обмежує можливість досягнення нормальних значень останніх без ризику розвитку гіпертиреозу в літніх осіб [25]. Тому вважається, що на сьогодні не вистачає прямих доказів того, що незначні зниження в плазмі рівня Т3 мають клінічно важливі наслідки. Це питання потребує додаткового вивчення [13].

На сьогодні питання коректної оцінки функції ЩЗ під час вагітності є одним з найбільш дискусійних, оскільки показники тиреоїдного гомеостазу зазнають специфічних змін упродовж терміну гестації.

Так, зумовлене гіперестрогенемією посилення синтезу ТЗГ веде до зростання рівня загальних ТГ, які на 6-8 тижні гестації перевищують показники до вагітності майже у 1,5 рази та залишаються підвищеними до пологів. Відповідно до цього відбувається зниження вільних, біологічно активних гормонів із додатковою стимуляцією ЩЗ гіпофізом за принципом зворотного зв'язку. Рівень ТТГ впродовж першого триместру вагітності значно нижчий внаслідок перехресної реактивності хоріонічного гонадотропіну (ХГ), який за структурою подібний до ТТГ: альфа-субодиниці цих гормонів повністю гомологічні, бета – специфічні, що дозволяє ХГ зв'язуватися з рецепторами ТТГ. Посилена продукція ХГ спричиняє підвищення рівня вільного Т4 і, як наслідок, супресію ТТГ. Оскільки продукція ХГ є максимальною на 9-11-му тижні гестації, а далі поступово зменшується, рівні ТТГ, як правило, низькі у першому триместрі і зростають наприкінці вагітності. Відповідно, рівень вільного Т4 зазвичай найвищий у першому триместрі та знижується на пізніх термінах вагітності. Периферичний метаболізм тиреоїдних гормонів також набуває специфічних змін. Плацента експресує дейодиназу 2-го типу, що здійснюють перетворення Т4 на Т3, забезпечуючи компенсаторне підвищення рівня останнього, більш активного гормона. Крім того, у плаценті виробляються дейодинази 3-го типу, які трансформують Т4 у реверсивний Т3 (рТ3), а також Т3 у Т2 (дейодтирозин), тобто перетворюють ТГ на біологічно неактивні метаболіти. При цьому відбувається дейодування ТГ матері, що дозволяє забезпечити плід додатковою кількістю йоду. Зважаючи на це, а також на зростання ниркового кліренсу йоду, материнський організм потребує додаткового надходження цього мікроелемента.

У результаті значних природних змін інтерпретація показників функції ЩЗ у вагітних має певні особливості. Зокрема, референтні діапазони рівнів ТТГ становлять для першого триместру вагітності 0,1-2,5 мОд/л, другого – 0,2-3,0 мОд/л, третього – 0,3-3,0 мОд/л відповідно [7, 10]. Рекомендаціями Ендокринологічного товариства (ES, 2012) [7] зазначається необхідність пошуку альтернативних методів аналізу функції ЩЗ під час вагітності. Так, пропонується визначення рівня загальних Т4 і Т3, але для інтерпретації результатів рекомендується заміна референтних діапазонів цих гормонів шляхом множення відповідних значень для невагітних на 1,5. Також зазначається перспективність визначення індексу вільного тироксину.

Хворим на гіпотиреоз, які вже отримують лікування і планують вагітність, до зачаття необхідно досягти рівня ТТГ у межах $\leq 2,5$ мОд/л. При настанні вагітності потрібно одразу збільшити дозу на 25-30% (за деякими рекомендаціями – до 50%) [14]. Існують пропозиції, згідно з якими хворим на гіпотиреоз при настанні вагітності потрібно збільшити поточну дозу на дві додаткові добові дози на тиждень (тобто двічі на тиждень з інтервалом у кілька днів пацієнтка повинна приймати подвійну добову дозу) [32].

При вперше діагностованому гіпотиреозі під час вагітності рекомендується одразу призначити повну замісну дозу L-T4. Жінкам, які були на замісній терапії L-T4 до настання вагітності, рівень ТТГ необхідно оцінювати кожні 4 тижні впродовж перших 20 тижнів гестації і принаймні один раз протягом другої половини вагітності (між 26-м і 32-м тижнями). Якщо не було досягнуто компенсації захворювання, визначення ТТГ проводять частіше. Одразу після пологів

