



---

**БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ**

**КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ,  
АЛЕРГОЛОГІЇ ТА ЕНДОКРИНОЛОГІЇ**

## **АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ТИРЕОІДОЛОГІЇ**

**Матеріали науково-практичної інтернет-конференції  
з міжнародною участю  
9-10 червня, 2014**



Буковинський державний медичний університет  
Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології

Матеріали  
науково-практичної інтернет-конференції  
з міжнародною участю

# **АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ТИРЕОЇДОЛОГІЇ**

**9-10 червня, 2014**  
м.Чернівці

м.Чернівці

УДК 616.441 – 002(063)  
ББК 54.15 я 43  
А 43

Актуальні питання тиреоїдології // Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю. – Чернівці: Медуніверситет, 2014. – 88 с.

У збірнику представлено матеріали науково-практичної інтернет-конференції «Актуальні питання тиреоїдології» (Чернівці, 9-10.06.2014р.) зі стилістикою та орфографією у авторській редакції. Публікації присвячені актуальним питанням тиреоїдології. Розглянуті сучасні аспекти епідеміології та патогенезу, імунопатології тиреопатій, питання сучасних можливостей діагностики й лікування тиреоїдної патології, проблеми тиреоїдних дисфункцій на тлі захворювань внутрішніх органів.

Загальна редакція – доктор медичних наук, професор Пашковська Н.В.  
Редактор – кандидат медичних наук, доцент Оленович О.А.

## ЗМІСТ:

### ЛЕКЦІЇ

---

#### **Паньків В.І.**

Тиреостатические препараты в терапии диффузного токсического зоба

Thyrostatic medications in treatment of Diffuse Toxic Goiter .....8

#### **Пашковська Н.В.**

Особливості перебігу, діагностики та лікування захворювань щитоподібної залози у вагітних

Peculiarities of the course, diagnostics and treatment of thyroid gland disorders in pregnant women .....21

#### **Фадеев В.В.**

Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста

Clinical aspects of the thyroid gland diseases in elderly.....36

### МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ

---

#### **Абрамова Н.О.**

Вплив селеновмісних препаратів на показники тиреоїдного гомеостазу у пацієнтів із метабічним синдромом

Effects of selenium containing drugs on thyroid homeostasis indicators in patients with metabolic syndrome.....48

#### **Абрамова Н.О., Оленович О.А., Ілюшина А.А.**

Зміни показників тиреоїдного гомеостазу в залежності від компенсації вуглеводного обміну у пацієнтів із метабічним синдромом

The changes of thyroid homeostasis indexes depending on the compensation of carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome ...49

#### **Абрамова Н.О., Пашковська Н.В.**

Особливості обміну тиреоїдних гормонів у пацієнтів із метабічним синдромом в залежності від НОМА-ІР

Peculiarities of thyroid metabolism in patients with metabolic syndrome depending on НОМА-ІР .....50

#### **Абрамова Н.О., Пашковська Н.В., Катан В.Г.**

Характеристика показників метабізму тиреоїдних гормонів у пацієнтів із метабічним синдромом залежно від ступеня прояву його компонентів

Characteristics of thyroid hormone metabolism in patients with metabolic syndrome depending on degree of its component manifestation .....51

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ  
ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ВАГІТНИХ**  
Peculiarities of the course, diagnostics and treatment of thyroid gland disorders in  
pregnant women

**Пашковська Н.В.**

*Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна*

***Вплив вагітності на щитоподібну залозу***

Про те, що вагітність супроводжується збільшенням щитоподібної залози (ЩЗ), було відомо ще на зорі цивілізації. Так, у Давньому Єгипті заміжні жінки носили на шиї тоненьку нитку. Якщо вона рвалася, це розцінювалося як підтвердження факту вагітності. Згодом із потовщенням на шиї часто зображували Богоматір, особливо на старовинних візантійських і давньоруських іконах. Слід зауважити, що в епоху Відродження зоб узагалі вважався символом жіночої краси і певним атрибутом материнства.

Збільшення розміру ЩЗ є відображенням фізіологічних процесів в організмі, викликаних вагітністю. Так, зумовлене гіперестрогенемією посилення синтезу тироксин-зв'язувального глобуліну (ТЗГ) веде до зростання рівня загальних (пов'язаних із білками) гормонів, що на 6–8-му тижні вагітності перевищують показники до вагітності майже у 1,5 раза та залишаються підвищеними до пологів. Відповідно до цього відбувається зниження рівнів вільних, біологічно активних гормонів із додатковою стимуляцією ЩЗ гіпофізом за принципом зворотного зв'язку [22].

Рівень тиреотропного гормону (ТТГ) упродовж першого триместру вагітності значно нижчий унаслідок перехресної реактивності хоріонічного гонадотропіну (ХГ), що виробляється плацентою. Справа у тому, що ХГ за структурою подібний до ТТГ: альфа-субодиниці цих гормонів повністю гомологічні, бета-субодиниці специфічні, що дозволяє ХГ зв'язуватися з рецепторами ТТГ. Посилена продукція ХГ спричиняє підвищення рівня вільного тироксину (вТ4) і, як наслідок, супресію ТТГ. Саме тому у клінічній картині міхурового заносу і хоріонкарциноми, що супроводжуються гіперсекрецією ХГ, часто відзначається тиреотоксикоз. 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 [20]. Відповідно рівень вТ4 зазвичай найвищий у першому триместрі та знижується на пізньому терміні вагітності.

Периферичний метаболізм тиреоїдних гормонів також набуває специфічних змін. Плацента експресує дейодинази 2-го типу – селенозалежні ферменти, що здійснюють перетворення Т4 на Т3, забезпечуючи компенсаторне підвищення рівня останнього, більш активного гормону. Крім того, у плаценті виробляються дейодинази 3-го типу, що трансформують Т4 у реверсивний Т3 (рТ3), а також Т3 у Т2 (дийодтирозин), тобто перетворюють тиреоїдні гормони на біологічно неактивні метаболіти. При цьому відбувається дейодування тиреоїдних гормонів матері, що забезпечує

плід додатковою кількістю йоду. З огляду на це, а також на зростання ниркового кліренсу йоду, материнський організм потребує додаткового надходження цього мікроелементу [22].

Рівні антитіл до антигенів ЩЗ знижуються протягом усього періоду гестації внаслідок фізіологічної імуносупресії, що властива вагітності [37].

У результаті зазначених природних змін інтерпретація показників функції ЩЗ у вагітних має певні особливості.

З іншого боку, патологія ЩЗ негативно впливає на перебіг вагітності, розвиток плода й адаптацію новонародженого. Тиреоїдна дисфункція загрожує викиднями, передчасними пологам, прееклампсією, післяпологовим тиреоїдитом у матері, а також зниженням інтелектуального потенціалу народжених дітей [16].

Отже, з урахуванням вищезазначеного надзвичайно важливим є правильне визначення тиреоїдного статусу вагітної жінки.

### ***Особливості оцінки функції щитоподібної залози під час вагітності***

На сьогодні питання коректної оцінки функції ЩЗ під час вагітності є одним із найбільш дискусійних. Оскільки показники тиреоїдного гомеостазу зазнають специфічних змін упродовж терміну гестації, для вагітних жінок не можна застосовувати загальноприйняті норми рівнів Т3, Т4, ТТГ.

Зокрема, з огляду на динаміку рівня ТТГ (зниження у першому триместрі вагітності з подальшим зростанням) сучасними рекомендаціями Американської асоціації тиреоїдологів (АТА, 2011) [34], Ендокринологічного товариства (ES, 2012) [14] наголошується на необхідності використання триместр-специфічних референсних діапазонів для цього гормону. Референсними діапазонами рівня ТТГ для першого триместру вагітності пропонується вважати значення 0,1–2,5 мОд/л; другого – 0,2–3,0 мОд/л, третього – 0,3–3,0 мОд/л відповідно.

Як зазначалося, фізіологічний рівень загальних Т3 і Т4 у першому триместрі вагітності внаслідок гіперпродукції Т3Г може у 1,5 раза перевищувати верхню межу норми для невагітних. Тому ці показники не можна використовувати при оцінці функціонального стану ЩЗ вагітної.

З іншого боку, оскільки визначення рівня вТ4 утруднюється через високі рівні Т3Г та зниження рівня циркулюючого альбуміну, що обмежує інформативність імуноаналізу [26], результати визначення рівня цього гормону повинні інтерпретуватися з великою обережністю. Найбільш надійним для визначення вТ4 визнаний метод рідинної хроматографії у поєднанні з мас-спектрометрією (LC/MS/MS) [21], водночас використання його обмежене через низьку доступність.

З огляду на вищезазначене найбільш коректним показником стану ЩЗ вагітних слід вважати сироватковий рівень ТТГ із урахуванням його триместр-специфічних референсних діапазонів. Проте визначення тільки одного показника позбавляє можливості дати всебічну оцінку тиреоїдної функції вагітної.

Враховуючи це, рекомендаціями ES (2012) зазначається необхідність пошуку альтернативних методів аналізу функції ЩЗ під час вагітності.

Зокрема, пропонується визначення рівня загальних Т4 і Т3, але для інтерпретації результатів рекомендується заміна референсних діапазонів цих гормонів шляхом множення відповідних значень для невагітних на 1,5. Крім того, зазначається перспективність визначення індексу вільного тироксину, оскільки цей показник оцінюється з урахуванням зв'язувальних білків [14].

### ***Вагітність і гіпотиреоз***

За результатами популяційних досліджень поширеність гіпотиреозу серед вагітних жінок становить 2–3%, серед них близько двох третин мають субклінічний та 0,5% – маніфестний гіпотиреоз [37]. Водночас, зважаючи на той факт, що при проведенні більшості досліджень за верхню межу норми ТТГ вважали рівень 4,2 мОд/л, реальний показник поширеності субклінічного гіпотиреозу з урахуванням максимального значення референсного діапазону для першого триместру вагітності (до 2,5 мОд/л) є набагато вищим [39]. Головною причиною розвитку гіпотиреозу у вагітних жінок є аутоімунний тиреоїдит.

Маніфестним гіпотиреозом слід вважати ситуацію, коли у жінок рівень ТТГ перевищує триместр-специфічні референсні діапазони, а рівень вТ4 знижується або ж коли рівень ТТГ  $\geq 10$  мОд/л незалежно від рівня вТ4 [34]. Наявність цього захворювання підвищує ризик викиднів і передчасних пологів, гіпотрофії плода, а також спричиняє зниження інтелекту дитини [18, 37].

Лікування маніфестного гіпотиреозу під час вагітності є обов'язковим. Рекомендованим методом терапії є призначення таблетованих препаратів левотироксину. Категорично не рекомендується використовувати будь-які інші препарати, зокрема трийодтиронін або екстракти ЩЗ [34].

Серед препаратів левотироксину варто відмітити Еутирокс (NYCOMED: a Takeda Company). Завдяки високій якості та надійності препарат упродовж кількох десятиліть здобув заслужене визнання у понад 70 країнах. Доступність широкого спектра дозувань забезпечує підбір оптимальної, необхідної для кожного пацієнта, «готової» дози. Оскільки коректний підбір дози левотироксину є надзвичайно важливим саме під час вагітності, зручне дозування Еутироксу допомагає зробити його більш якісно. Все це покращує комплайнс і дозволяє досягти максимальної компенсації гіпотиреозу. Терапію здійснюють під контролем рівня ТТГ до досягнення нормального рівня із урахуванням триместр-специфічних референсних діапазонів (0,1–2,5 мОд/л у першому триместрі; 0,2–2,0 мОд/л – у другому і 0,3–3,0 мОд/л – у третьому).

З урахуванням шкідливого впливу гіпотиреозу на здоров'я матері та плода надзвичайно важливою під час вагітності є підтримка еутиреоїдного стану. Слід зазначити, що максимальна компенсація захворювання повинна бути досягнута ще на етапі планування вагітності. Оскільки потреба у тиреоїдних гормонах під час вагітності зростає, хворим на гіпотиреоз, які вже отримують лікування і планують вагітність, до зачаття необхідно оптимізувати замісну терапію таким чином, щоб рівень ТТГ був у межах  $\leq 2,5$  мОд/л. При настанні вагітності необхідно одразу збільшити дозу

левотироксину на 25–30% [34] (за іншими рекомендаціями – на 50% [4, 5]) вже при затримці менструального циклу або при позитивному результаті тесту на вагітність.

Слід зазначити, що необхідність у збільшенні дози левотироксину є індивідуальною. Як зазначено у рекомендаціях АТА, одним жінкам достатньо додати лише 10–20%, тоді як іншим може знадобитися збільшення дози на 80 %. Це може залежати від етіології гіпотиреозу, а також від рівня ТТГ до настання вагітності [34]. Як показали результати досліджень, низьконормальний рівень ТТГ до зачаття знижує ризик його підвищення в першому триместрі вагітності. Зокрема, якщо у хворих на гіпотиреоз рівень ТТГ до вагітності становив < 1,2 мОд/л, то тільки 12% з них потребують збільшення дози левотироксину в першому триместрі вагітності. Водночас переважна більшість жінок із рівнем ТТГ до вагітності > 1,2 мОд/л потребує збільшення дози левотироксину на початку вагітності [7]. Відповідно до цього хворим на гіпотиреоз із початковим рівнем ТТГ > 1,2 мОд/л, рекомендується збільшувати дози левотироксину на 25–30 % після настання вагітності [42].

При вперше діагностованому гіпотиреозі у вагітної необхідно якомога раніше нормалізувати показники функції ЩЗ. Доза при цьому підбирається якомога швидше з досягненням рівня ТТГ до 2,5 мОд/л у першому або до 3,0 мОд/л у другому та третьому триместрах або у зазначених вище діапазонах норми для кожного триместру [34]. За можливості рекомендується одразу призначати повну замісну дозу левотироксином, без її поступового збільшення, що прийняте для лікування гіпотиреозу без вагітності [4, 5].

Жінкам, які були на замісній терапії левотироксином до настання вагітності, рівень ТТГ необхідно оцінювати кожні 4 тижні впродовж перших 20 тижнів гестації (оскільки саме в цей час найчастіше потрібна корекція дози препарату) 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. За умов задовільної компенсації немає потреби проводити будь-які інші дослідження (зокрема, динамічне УЗД плода, антенатальні тести та/або визначення будь-яких показників у пуповинній крові).

Одразу після пологів дозу левотироксину повертають до такої, що була до вагітності. Дослідження функціонального стану ЩЗ слід проводити приблизно через 6 тижнів після пологів, оскільки на цій стадії рівні ТТГ, Т3, Т4 вже не залежать від вагітності.

Слід зазначити, що окремі рандомізовані клінічні дослідження продемонстрували зниження ймовірності розвитку післяпологового тиреоїдиту у жінок із підвищеними рівнями антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) на тлі терапії препаратами селену [31]. У подальшому не було проведено робіт, які б підтвердили або спростували ці дані. Тому на сьогодні не має підстав рекомендувати терапію селеновмісних засобів під час вагітності [34].

Окремо слід розглянути питання введення вагітних із субклінічним гіпотиреозом, що також пов'язаний із несприятливими наслідками як для



матері, так і для плода. Зокрема, у жінок із рівнем ТТГ 2,5–5,0 мОд/л встановлене збільшення майже на 70% частоти спонтанного викидня в першому триместрі вагітності порівняно з вагітними з ТТГ < 2,5 мОд/л [28].

Водночас призначення замісної терапії при цьому захворюванні на тлі вагітності є менш науково обґрунтованим [34].

Так, за результатами деяких досліджень, таке лікування зменшує частоту патології вагітності, пологів і ускладнень для плода [30]. Зокрема, застосування тиреоїдних препаратів у жінок із підвищеними рівнями АТ-ТПО та ТТГ > 2,5 мОд/л протягом першого триместру вагітності призвело до значного зниження акушерських ускладнень, зокрема зменшення частоти викиднів, гестаційної гіпертензії, прееклампсії, відшарування плаценти, кесарських розтинів, застійної серцевої недостатності, передчасних пологів, респіраторного дистрес-синдрому у плода, частоти надходжень у відділення інтенсивної терапії новонароджених, кількості новонароджених із масою тіла > 4,0 кг або < 2,5 кг та з оцінкою за шкалою Апгар < 3.

Результати одного проспективного рандомізованого контрольованого дослідження показали, що призначення левотироксину в середньому на 13-му тижні гестації вагітним із субклінічним гіпотиреозом не впливає на когнітивні функції народжених дітей. Автори оцінювали інтелект трирічних дітей за допомогою дошкільного тесту Векслера та Первинної шкали інтелекту [23]. Водночас результати цього дослідження піддаються критиці, оскільки, з одного боку, у більшості випадків замісна терапія була розпочата після першого триместру вагітності, з іншого – IQ-тестування не вважається найбільш чутливим методом оцінки впливу гіпотиреозу на розвиток нервової системи [11].

Згідно з настановами АТА (2011), вагітні жінки з субклінічним гіпотиреозом потребують замісної терапії тільки за наявності підвищення рівнів АТ-ТПО [34]. Зокрема, рекомендується призначення левотироксину при рівнях ТТГ 2,5–10,0 мОд/л на тлі збільшення АТ-ТПО. Водночас наголошується на необхідності лікування всіх вагітних жінок із рівнем ТТГ > 10,0 мОд/л незалежно від рівнів вТ4 та АТ-ТПО.

На відміну від цього за новими клінічними рекомендаціями ES (2012) левотироксин рекомендується призначати всім вагітним із субклінічним гіпотиреозом, причому як жінкам із підвищеними рівнями АТ-ТПО (рівень доказовості В), так і без них (рівень доказовості С) [14].

Слід мати на увазі, що під час вагітності часто розвивається так звана ізольована гіпотироксинемія. Оскільки в плаценті відбувається посилена конверсія Т4 у Т3, у частини вагітних жінок рівень вТ4 може бути низьким. Крім того, як зазначалося, визначення рівня вТ4 під час вагітності за допомогою звичайних методів імуноаналізу є малоінформативним і часто дає занижені результати.

Тому ізольоване зниження рівня вТ4 за нормальних значень ТТГ не повинно розглядатися як факт порушення функції ЩЗ. Ця ситуація не потребує медикаментозної корекції, хоча згідно з останніми настановами ES (2012), питання замісної терапії у разі ізольованої гіпотироксинемії виноситься на розсуд лікаря, за умов постійного моніторингу [14]. Зазначена

рекомендація є дискусійною і не може бути розцінена як керівництво до дії, оскільки немає даних, які б підтвердили покращення стану матері або плода внаслідок прийому тиреоїдних препаратів у вагітних з ізольованою гіпотироксинемією [23].

### ***Вагітність і тиреотоксикоз***

Патологічний тиреотоксикоз під час вагітності розвивається відносно рідко. Його поширеність становить 1–2 випадки на 1000 вагітностей, а основною причиною є дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса) [5, 24]. Набагато рідше трапляються інші захворювання – багатовузловий токсичний зоб, міхуровий занос, хоріокарцинома, тератома яєчника, а також йодіндукований ятрогенний тиреотоксикоз. Підгострий лімфоцитарний тиреоїдит у вагітних буває нечасто.

Під час вагітності маніфестний тиреотоксикоз проявляється зменшенням рівня сироваткового ТТГ, що нижче за триместр-специфічні референсні діапазони з підвищенням рівня вТ3, вТ4 або обох цих гормонів. У свою чергу, субклінічний тиреотоксикоз діагностується при зменшенні рівня сироваткового ТТГ із нормальним рівнем вільних Т4, Т3 [14, 34].

Оскільки більшістю дослідників не встановлено зв'язку субклінічного тиреотоксикозу з несприятливими наслідками як для матері, так і для плода, цей стан не потребує лікування і підлягає тільки динамічному моніторингу [12].

Найбільш частою причиною гіпертиреозу у ранньому терміні вагітності є гестаційний тиреотоксикоз – транзиторний стан, викликаний підвищеним рівнем ХГ. Як зазначалося, рецептори ТТГ надзвичайно чутливі до ХГ, у результаті чого при підвищенні останнього може розвиватися тиреотоксикоз [20]. Зростання рівня ХГ спричиняє збільшення вТ4 і незначне транзиторне пригнічення базального рівня ТТГ. У частини жінок під час першого триместру вагітності при субнормальних рівнях ТТГ виявляють підвищення вТ4, що характеризує розвиток гестаційного транзиторного тиреотоксикозу. Необхідно відзначити, що зростання рівня ХГ на 10 000 МО/л спричиняє збільшення концентрації вТ4 на 0,6 нмоль/л і пригнічення базального рівня ТТГ на 0,1 мОд/л. Транзиторний тиреотоксикоз часто розвивається при концентрації ХГ понад 75 000 МО/мл [2].

Цей стан часто асоціюється з нестримним блюванням вагітних, що супроводжується втратою маси тіла, зневодненням і кетонурією, або розвивається при багатоплідних вагітностях, коли рівень ХГ особливо високий. Сироваткові концентрації ХГ позитивно корелюють з тяжкістю нудоти. При цьому гестаційний тиреотоксикоз рідко трапляється у жінок без надмірної нудоти і блювання. Гестаційний тиреотоксикоз може розвиватися і в інших випадках, коли має місце високий рівень ХГ, зокрема при трофобластичній хворобі (міхуровий занос, хоріонкарцинома, хоріонепітеліома) [13].

Діагноз гестаційного тиреотоксикозу встановлюється при виявленні зменшення рівня ТТГ на тлі зростання вТ4 та виключенні інших захворювань, що супроводжуються гіпертиреозом.

Оскільки гестаційний тиреотоксикоз є самостійним транзиторним станом, терапія його полягає тільки у призначенні симптоматичного лікування (регідрація, нормалізація електролітного балансу, застосування протиблювотних засобів). Призначення антитиреоїдних препаратів при цьому не показано [34].

Дифузний токсичний зоб (ДТЗ), при якому автоантитіла стимулюють рецептори ЩЗ до ТТГ, є провідною причиною патологічного тиреотоксикозу під час вагітності [32]. Слід зазначити, що у вагітних жінок нерідко має місце гіпердіагностика цього захворювання. Найбільша кількість діагностичних помилок пов'язана з недостатньою диференційною діагностикою ДТЗ і транзиторного гестаційного тиреотоксикозу. На відміну від ДТЗ клінічні прояви транзиторного тиреотоксикозу, як правило, помірні. Допомагає уточнити діагноз встановлення дифузного зоба, симптомів тиреотоксикозу в анамнезі попередньої вагітності та наявності офтальмопатії. Також беруться до уваги результати визначення рівнів тиреоїдних гормонів, антитіл до рецептора ТТГ (АТ-рТТГ), АТ-ТПО. Допоміжну роль відіграє УЗД ЩЗ. Сканування з радіоактивним йодом або оцінка захвату радіоїоду під час вагітності протипоказані [14, 34]. Згідно з рекомендаціями АТА (2011), при виявленні пониженого рівня ТТГ у першому триместрі вагітності (менше 0,1 мОд/л) всім жінкам необхідно провести визначення вТ4. Оцінка рівнів загального Т3 та АТ до рТТГ може допомогти у диференційній діагностиці тиреотоксикозу [34].

У зв'язку з тим, що АТ-рТТГ проникають через плаценту, вагітним із ДТЗ в анамнезі обов'язково необхідно здійснити їхнє визначення. Збільшення рівня утричі і більше вказує на потенційний ризик для плода і потребує подальшого ретельного моніторингу. Слід пам'ятати, що навіть після тиреоїдектомії або лікування радіоактивним йодом у матері залишаються АТ-рТТГ, що становлять ризик для плода [1].

Згідно з рекомендаціями ES (2012), АТ-рТТГ повинні визначатися до 22-го тижня вагітності в таких випадках: у жінок із ДТЗ; пацієток, яким здійснювалося лікування радіоактивним йодом або була проведена тиреоїдектомія в анамнезі; за наявності у попередньої дитини ДТЗ; при виявленому раніше підвищенні рівня АТ-рТТГ [14].

У плода та новонародженого внаслідок прийому антитиреоїдних препаратів та проникнення через плаценту АТ-рТТГ можуть виникати функціональні порушення ЩЗ. Ультразвукове дослідження плода показано в ситуації, коли у жінки має місце неконт-рольований тиреотоксикоз та/або високий рівень АТ-рТТГ (підвищений більше ніж утричі). Дослідження здійснюють на 18–22-му тижнях гестації і повторюють кожні 4–6 тижнів або за клінічними показаннями. За допомогою УЗД оцінюється частота серцевих скорочень плода (загрозливим є показник понад 160 уд/хв), його розміри, ступінь дозрівання кісткової тканини, об'єм амніотичної рідини, виявляється зоб, ознаки серцевої недостатності. Кордоцентез може бути використаний у край виняткових випадках, наприклад, коли у плода визначається зоб і при цьому мати приймає тиреостатики; у такому випадку потрібно встановити тиреоїдний статус плода [14, 34].

Некомпенсований маніфестний тиреотоксикоз, зумовлений дифузним токсичним зобом, підвищує ризик викидня, передчасних пологів, артеріальної гіпертензії, гіпотрофії плода, внутрішньоутробної затримки росту, мертвонародження, тиреотоксичного кризу і застійної серцевої недостатності у матері [22]. Тому у жінок з тиреотоксикозом необхідно досягти еутиреоїдного стану ще до планування вагітності. У разі некомпенсованого тиреотоксикозу рекомендується уникати вагітності до нормалізації функції ЩЗ.

При ДТЗ призначають антитиреоїдні препарати — пропілтіоурацил, тіамазол та карбімазол. Вважається, що пропілтіоурацил дещо гірше проникає через плаценту, оскільки більшою мірою зв'язується з білками. Водночас, коли мова йде про невеликі дози тиреостатиків, це не є принциповим. Крім того, існують дані про те, що проникність плаценти для антитиреоїдних препаратів не залежить від їх зв'язування з білками [37]. Тіамазол і карбімазол здатні проникати через плаценту і при призначенні у великих дозах завдати шкоди плоду. Зокрема, існує повідомлення про зв'язок між прийомом вагітною великих доз тіамазолу і такими вадами розвитку, як аплазія шкіри, атрезії хоан, стравоходу та лицьового дисморфізму [40].

З іншого боку, з лікуванням пропілтіоурацилом пов'язують ризик виникнення блискавичної гепатотоксичності, причому як у вагітних жінок, так і у плодів. З цієї причини пропілтіоурацил у даний час не рекомендується як препарат першої лінії у другому та третьому триместрах вагітності [9].

З урахуванням вищезазначеного оптимальним є призначення пропілтіоурацилу у першому триместрі вагітності з подальшою заміною на тіамазол у другому і третьому триместрах. Така схема зазначається в останніх рекомендаціях АТА (2011) та ES (2012). У разі неможливості призначення пропілтіоурацилу у першому триместрі вагітності через недоступність або непереносимість препарату він може бути замінений на тіамазол [14].

Для уникнення негативних наслідків вираженого тиреотоксикозу вагітним із ДТЗ призначається мінімально можлива доза антитиреоїдних препаратів із досягненням високонормальних сироваткових рівнів вТ4 [34].

З урахуванням вищезазначеного надзвичайно важливим є підбір якісного антитиреоїдного засобу. Останніми роками в Україні широко використовується препарат тіамазолу – Тирозол (NYCOMED: а Takeda Company), що відповідає світовим стандартам якості. Вибір дозувань препарату забезпечує зручність терапії.

При тиреотоксикозі середньої тяжкості, вперше виявленому під час вагітності, призначають тіамазол (Тирозол) по 15–20 мг/добу або пропілтіоурацил по 200 мг/добу. Дозу розподіляють на декілька прийомів. Після зниження рівня вТ4 до верхньої межі норми дозу одразу знижують до підтримуючої (тіамазолу – до 2,5–5,0 мг/добу, пропілтіоурацилу – до 25–50 мг/добу). При надмірному зниженні рівня вТ4 до нижньої межі норми і менше препарат тимчасово відміняють і за необхідності призначають знову [4, 5]. Режим комбінації препаратів левотироксину і тиреостатиків (схема

«блокуй і заміщуй») під час вагітності використовуватися не повинен, крім виняткових випадків гіпертиреозу у плода [14, 34].

Рівні вТ4 та ТТГ необхідно контролювати кожні 2–4 тижні до досягнення еутиреозу, у подальшому – кожні 4–6 тижнів [14, 34]. Слід мати на увазі, що у кожної третьої жінки із настанням вагітності перебіг ДТЗ покращується вочевидь за рахунок фізіологічної імуносупресії, що дозволяє зменшити дози антитиреоїдних препаратів або навіть повністю їх відмінити.

У виняткових випадках, коли мають місце виражені алергічні реакції на антитиреоїдні препарати, неефективність медикаментозного лікування або великий зоб із компресією органів ший, вагітним здійснюється оперативне втручання. Якщо виникла необхідність операції, її найбільш оптимально проводити в другому триместрі. Лікування радіоактивним йодом під час вагітності протипоказане [14, 34].

Після народження дитини більшість жінок можуть здійснювати грудне вигодовування. Згідно з рекомендаціями АТА (2011), тіамазол у дозі до 20–30 мг на день безпечний як для матері-годувальниці, так і для дитини (рівень доказовості А). При цьому пропілтіоурацил у дозі до 300 мг на день є препаратом другого вибору, оскільки має більшу гепатотоксичність. При грудному вигодовуванні дозу тиреостатика необхідно розподіляти на декілька прийомів [34].

Через 2–3 місяці після пологів, як правило, розвивається погіршення перебігу ДТЗ, що вимагає призначення або збільшення дози антитиреоїдного засобу.

### ***Антитіла до антигенів щитоподібної залози і вагітність***

Антитіла до тиреоїдної пероксидази і тиреоглобуліну виявляються у 10–20% жінок дітородного віку [37]. У переважній більшості з них функція ЩЗ не порушена. Водночас навіть за умов еутиреозу у жінок із підвищеним рівнем АТ-ТПО збільшується ризик передчасного переривання вагітності та розвитку післяпологових тиреопатій.

Так, показано, що частота викиднів у вагітних з нормальною функцією ЩЗ удвічі вища у разі наявності підвищених рівнів антитіл до її антигенів [35].

Як гіпотези, що висуваються з приводу цього питання, можна відзначити безпосередній вплив антитіл на взаємодію між плодом і плацентою, коливання рівня тиреоїдних гормонів, а також припущення, що антитіла до антигенів ЩЗ становлять епіфеномен (побічний прояв) загального аутоімунного процесу [38].

Із носійством антитіл до антигенів ЩЗ також пов'язані передчасні пологи, що становлять основну (після вроджених аномалій) причину неонатальної смертності і захворюваності. Зокрема, у АТ-ТПО-позитивних жінок відзначено зростання удвічі частоти передчасних пологів порівняно з вагітними без носійства антитіл. Серед причин передчасних пологів зазначається збільшення частоти передчасного розриву плодового міхура [17]. Проте, на думку експертів АТА і ES, сьогодні немає достатньо даних

для того, щоб рекомендувати або не рекомендувати скринінгове визначення рівня антитіл до антигенів ЩЗ у всіх вагітних у першому триместрі [14, 34].

Заслуговують на увагу результати рандомізованого контрольованого дослідження, під час якого АТ-ТПО-позитивним вагітним жінкам призначався левотироксин. Авторами встановлене статистично значуще зменшення частоти як викиднів, так і передчасних пологів порівняно з групою жінок, які не отримували препарат [29]. Водночас лікування вагітних жінок із нормальною функцією ЩЗ та збільшеними рівнями АТ-ТПО за допомогою левотироксину в даний час не передбачається жодними чинними рекомендаціями.

### ***Післяпологовий тиреоїдит***

Післяпологовий тиреоїдит являє собою транзиторну дисфункцію ЩЗ у післяпологовому періоді, поширеність якої в середньому становить 5,4% [27]. Це захворювання є класичним прикладом деструктивного тиреоїдиту, до якого також належать підгострий тиреоїдит де Кервена, аміодароніндукований тиреотоксикоз 2-го типу та цитокініндукований (інтерфероновий) тиреоїдит.

Післяпологовий тиреоїдит розвивається внаслідок надмірної реактивації імунної системи після природної гестаційної імуносупресії (феномен рикошета), що відбувається під час вагітності та в післяпологовому періоді [36]. Автоімунний генез захворювання підтверджується виявленням у пунктаті ЩЗ лімфоїдної інфільтрації, зв'язком із певними гаплотипами HLA і змінами в Т-клітинах, а також даними, згідно з якими у близько 50 % жінок зі збереженою функцією ЩЗ та підвищеними рівнями АТ-ТПО розвивається післяпологовий тиреоїдит. Слід зазначити, що жінки з цукровим діабетом 1-го типу, автоімунними захворюваннями мають потрійний ризик виникнення післяпологового тиреоїдиту [27].

Класичним проявом післяпологового тиреоїдиту є транзиторний тиреотоксикоз. Справа у тому, що колоїд фолікулів ЩЗ містить велику кількість тиреоїдних гормонів, яких було б достатньо для забезпечення організму протягом 2–3 місяців. Внаслідок зумовленої автоімунним процесом фолікулярної деструкції надлишок тиреоїдних гормонів потрапляє в кровоносне русло, зумовлюючи симптоматику тиреотоксикозу.

Тиреотоксична фаза характеризується транзиторним тиреотоксикозом, що розвивається приблизно через 8–12 тижнів після пологів і триває до 2 місяців. Далі настає стадія транзиторного гіпотиреозу, з подальшим поверненням до еутиреоїдного стану протягом першого року після пологів. Гіпотиреоїдна фаза розвивається в середньому на 19-му тижні після пологів, триває близько 4–6 місяців, супроводжується гіпотиреоїдною симптоматикою. Тривалість гіпотиреоїдної фази досить варіабельна.

Слід зауважити, що зазначений трифазний перебіг, який становить класичну картину післяпологового тиреоїдиту, насправді відзначається тільки у 22% усіх жінок. У 30% випадків розвивається ізольований тиреотоксикоз із поверненням до еутиреозу впродовж року після пологів. Найбільш поширеним варіантом, який трапляється у 48% жінок, є ізольована

фаза гіпотиреозу, що в подальшому спонтанно минає. Таким чином, у більшості жінок упродовж року після пологів відбувається відновлення еутиреοїдного стану. Приблизно у 30% АТ-ТПО-позитивних жінок, у яких виник післяпологовий тиреοїдит, гіпотиреοїдна фаза переходить у стійкий гіпотиреоз і вимагає постійної замісної терапії тиреοїдними препаратами [37].

У більшості пацієток тиреотоксична фаза післяпологового тиреοїдиту має безсимптомний перебіг. Клінічними проявами є непереносимість спеки, серцебиття, втома і дратівливість, більшість із яких відзначаються під час нормального післяпологового періоду. Гіпотиреοїдна фаза має більш виражені клінічні прояви, серед яких частіше спостерігаються порушення концентрації уваги, астенія, підвищена втомлюваність, сухість шкіри, непереносимість холоду, схильність до запорів [25].

Питання зв'язку післяпологового тиреοїдиту та післяпологової депресії залишається дискусійним. Доведено, що на тлі гіпотиреοїдної фази тиреοїдиту ризик розвитку малих і великих депресій зростає. Виходячи з цього, жінкам з післяпологовою депресією рекомендується визначення рівня ТТГ, вТ4 і АТ-ТПО [34]. Водночас призначення левотироксину АТ-ТПО-позитивним жінкам не впливає на розвиток післяпологової депресії [19].

Особливості ведення жінок із післяпологовим тиреοїдитом залежать від тяжкості симптомів, тривалості дисфункції ЩЗ, можливості здійснювати грудне вигодовування або планування жінкою нової вагітності [37].

Оскільки тиреотоксична фаза має транзиторний і завжди минулий характер, лікування її повинно бути симптоматичним, при цьому препаратами вибору є бета-адреноблокатори (пропранолол) у мінімально можливих дозах. Зазвичай така терапія триває кілька місяців. З урахуванням деструктивного характеру тиреотоксикозу тиреостатичні препарати не призначаються [34].

Для своєчасного виявлення гіпотиреοїдної фази після завершення стадії тиреотоксикозу впродовж першого року після пологів раз на 2 місяці необхідно оцінювати рівень ТТГ (або при появі симптомів гіпотиреозу).

Лікування левотироксинам (Еутироксом) у фазі гіпотиреозу показане у разі зростання рівня ТТГ  $> 10,0$  мОд/л, коли рівень ТТГ підвищений більше ніж 6 місяців або якщо жінка здійснює грудне вигодовування або намагається завагітніти. Терапія повинна проводитися згідно з правилами замісної терапії для гіпотиреозу будь-якого генезу і тривати впродовж 6–12 місяців, після чого відміняється [34].

Жінки, які перенесли післяпологовий тиреοїдит, що завершився еутиреозом наприкінці першого року після народження дитини, перебувають у групі підвищеного ризику розвитку гіпотиреозу і потребують постійного моніторингу зі щорічним визначенням ТТГ. Частота розвитку стійкого гіпотиреозу через 3–12 років після епізоду післяпологового тиреοїдиту становить 20–40% [27].

### ***Йододєфіцитні захворювання і вагітність***

Тяжкий йододефіцит у вагітних жінок небезпечний зростанням ризику вроджених аномалій (гідроцефалії, мікроцефалії, хвороби Дауна), зниженням IQ у народжених дітей і розвитком кретинізму [8, 15]. З ним також пов'язують зростання частоти несприятливих акушерських наслідків, у тому числі мимовільних абортів, передчасних пологів і мертвонароджень. Вагітні з тиреоїдною патологією входять до групи ризику щодо розвитку в них фетоплацентарної недостатності.

За умов йодного дефіциту рівень вТ4 у першому триместрі вагітності на 10–15% нижчий порівняно з аналогічним показником у жінок, які отримують профілактичні дози йоду. Внаслідок цього відбувається посилена стимуляція ЩЗ гіпофізом, що може спричинити розвиток зоба як у матері, так й у плода.

Хоча вплив легкого йододефіциту на стан плода вивчений не настільки ґрунтовно, доведена його несприятлива дія на когнітивні функції народжених дітей [43]. Вважається, що нестача йоду надає «градуйованого» впливу на розвиток мозку, а не діє за принципом «все або нічого». Зокрема, за результатами досліджень, проведених у китайській популяції, IQ дітей, народжених від матерів, які мали виражений дефіцит йоду, виявився в середньому на 12,5 пункта нижчим, ніж у дітей, чиї матері мали достатнє забезпечення цим мікроелементом під час вагітності [33].

Екскреція йоду з сечею розглядається як основний епідеміологічний показник, що характеризує йодне забезпечення певного регіону. Він є високочутливим, швидко реагує на зміни в споживанні йоду і має найважливіше значення не лише для оцінки епідеміологічної ситуації, а й для здійснення контролю програм профілактики йододефіцитних захворювань. Водночас показник медіани йодурії не може використовуватися для оцінки індивідуального статусу йоду вагітної жінки [8, 37].

Оскільки вагітність супроводжується підвищенням продукції гормонів ЩЗ, зростанням ниркової екскреції йоду, а також потребами плода у забезпеченні останнього, материнському організму необхідне додаткове надходження цього мікроелементу, що вимагає підвищення дієтичних норм споживання йоду для вагітних. Відповідно до сучасних рекомендацій ВООЗ та Міжнародної ради з контролю за йододефіцитними захворюваннями нормативи споживання калію йодиду для вагітних та жінок, які здійснюють ґрудне вигодовування, підвищені до 250 мкг/добу.

Необхідно уникати регулярного надходження йоду в кількості, що перевищує 500–1100 мкг/добу внаслідок потенційного ризику розвитку гіпотиреозу у плода [34].

Слід зазначити, що йодну профілактику потрібно проводити ще на етапі преґравідарної підготовки. Носійство антитіл до тиреоїдної пероксидази не вважається протипоказанням до призначення калію йодиду, хоча і потребує динамічного контролю функції ЩЗ упродовж вагітності. Протипоказанням для призначення індивідуальної йодної профілактики під час вагітності є патологічний тиреотоксикоз (хвороба Грейвса, тиреотоксична аденома) [3, 4].



### ***Скринінг захворювань щитоподібної залози під час вагітності***

Питання про те, чи всі вагітні жінки повинні бути обстежені з метою визначення дисфункції ЩЗ, залишається дискусійним. Незважаючи на переконливі докази шкідливості явного гіпотиреозу під час вагітності і необхідності його лікування, дані щодо переваг від терапії субклінічного гіпотиреозу у вагітних є доволі суперечливими. У свою чергу, субклінічний тиреотоксикоз трапляється рідко і не потребує лікування під час вагітності. Отож сьогодні немає достатньо доказових даних як за, так і проти проведення загального скринінгу з визначенням ТТГ у першому триместрі вагітності. Оскільки жодне з досліджень не продемонструвало переваг лікування ізольованої гіпотироксинемії, скринінгове визначення рівня вТ4 у всіх вагітних також не рекомендується [34].

Недостатньо й доказових даних як за, так і проти проведення скринінгового визначення ТТГ при плануванні вагітності у жінок із підвищеним ризиком розвитку гіпотиреозу. Водночас у всіх вагітних жінок під час першого візиту необхідно зібрати анамнез щодо порушень функції ЩЗ у минулому, а також прийому тиреоїдних препаратів або тиреостатиків [37].

Згідно з рекомендаціями ES (2012), визначення рівня ТТГ на ранньому терміні вагітності необхідно у жінок із підвищеним ризиком розвитку гіпотиреозу, а саме за таких ознак: вік > 30 років; сімейний анамнез автоімунних захворювань ЩЗ або гіпотиреозу; наявність зоба; позитивний тест на визначення рівня антитіл до антигенів ЩЗ (у першу чергу АТ-ТПО); симптоми і клінічні ознаки, що вказують на гіпотиреоз; дані про отримання терапії левотироксином; терапевтичне опромінення голови, шиї або ЩЗ в анамнезі; цукровий діабет 1-го типу або інші автоімунні захворювання; безпліддя; викидні або передчасні пологи в анамнезі; проживання в йододефіцитному регіоні [14].

Водночас ці рекомендації не мають вагомого ступеня доказовості. Більше того, існують дані, згідно з якими обстеження жінок тільки з підвищеним ризиком виникнення тиреоїдної патології позбавляє можливості ідентифікувати субклінічний та явний гіпотиреоз у близько третини вагітних, які не підпадають під перераховані вище критерії [41].

У підсумку хотілося би погодитися з думкою професора В.В.Фадєєва [6] стосовно того, що створені з позицій доказової медицини сучасні рекомендації щодо діагностики та лікування захворювань ЩЗ під час вагітності, з одного боку, є надзвичайно цінними, з іншого – за окремими питаннями доволі суперечливими і складними для використання у повсякденній клінічній практиці, тому повинні розцінюватися не як аксіоми, а скоріше як інформація для міркувань.

#### *Список літератури*

1. Олійник В.А. Антитіла до рецептора тиреотропіну за патології щитоподібної залози / Олійник В.А., Страфун Л.С. // Ендокринологія. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 88-89.
2. Ольховик В.Л. Гестационный транзиторный тиреотоксикоз / В.Л. Ольховик // Междунар. мед. журнал. – 2008. – № 1. – С. 96-98.
3. Паньків В.І. Йодний дефіцит і вагітність: стан проблеми та засоби профілактики / В.І. Паньків // Здоров'я України. – 2008. – Т. 8, № 1. – 2008. – С. 10-12.

4. Пасечко Н.В. Патология щитовидной железы та вагітність / Н.В. Пасечко // Здоров'я України. – 2008. – Т. 18, № 1. – С. 69.
5. Фадеев В.В. Патология щитовидной железы и беременность / В. Фадеев, С. Перминова, Т. Назаренко [и др.] // Врач. – 2008. – № 5. – С. 11-16.
6. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде американской тиреологической ассоциации / В.В. Фадеев // Клини. и экспер. тиреологическая. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 7-18.
7. Abalovich M. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism / M. Abalovich, G. Alcaraz, J. Kleiman-Rubinsztein [et al.] // *Thyroid*. – 2010. – Vol. 20, № 10. – P. 1175-1178.
8. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers, 3rd ed. (World Health Organization). – Geneva, 2007.
9. Bahn R.S. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration / R.S. Bahn, H.S. Burch, D.S. Cooper [et al.] // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19, № 7. – P. 673-674.
10. Barbero P. Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study / P. Barbero, R. Valdez, H. Rodriguez [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2008. – Vol. 146A, № 18. – P. 2390-2395.
11. Brent G.A. The debate over thyroid-function screening in pregnancy / G.A. Brent // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 6. – P. 562-563.
12. Casey B.M. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes / B.M. Casey, J.S. Dashe, C.E. Wells [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 105, № 2. – P. 239-245.
13. De Almeida C.E. Thyrotoxic crisis associated with gestational trophoblastic disease / C.E. De Almeida, E.F. Curi, C.R. De Almeida [et al.] // *Rev. Bras. Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 61, № 5. – P. 604-609.
14. De Groot L. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline / L. De Groot // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 8. – P. 2543-2565.
15. Glinoe D. Clinical and biological consequences of iodine deficiency during pregnancy (Review) / D. Glinoe // *Endocr Dev.* – 2007. – Vol. 10. – P. 62-85.
16. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology / D. Glinoe // *Endocr. Rev.* – 1997. – Vol. 18, № 3. – P. 404-433.
17. Haddow J.E. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery / J.E. Haddow, J. Cleary-Goldman, M.R. McClain [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 116, № 1. – P. 58-62.
18. Haddow J.E. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child / J.E. Haddow, G.E. Palomaki, B.S. Walter [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341, № 8. – P. 549-555.
19. Harris B. Randomised trial of thyroxine to prevent postnatal depression in thyroid-antibody-positive women / B. Harris, R. Oretti, J. Lazarus [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 180. – P. 327-330.
20. Hershman J.M. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid / J.M. Hershman // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 249-265.
21. Kahric-Janjic N. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy / N. Kahric-Janjic, S.J. Soldin, O.P. Soldin [et al.] // *Thyroid*. – 2007. – Vol. 17, № 4. – P. 303-311.
22. Krassas G.E. Thyroid function and human reproductive health / G.E. Krassas, K. Poppe, D. Glinoe [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 702-755.
23. Lazarus J.H. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function / J.H. Lazarus, J.P. Bestwick, S. Channon [et al.] // *Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 6. – P. 493-501.
24. Lazarus J.H. Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy / J.H. Lazarus // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12, № 10. – P. 861-865.
25. Lazarus J.H. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease / J.H. Lazarus // *Thyroid*. – 1999. – Vol. 9, № 7. – P. 685-689.
26. Lee R.H. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy / R.H. Lee, C.A. Spencer, J.H. Mestman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200, № 3. – P. 260.
27. Muller A.F. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care / A.F. Muller, H.A. Drexhage, A. Berghout // *Endocr. Rev.* – 2001. – Vol. 22, № 5. – P. 605-630.
28. Negro R. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy / R. Negro, A. Schwartz, R. Gismondi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, № 9. – P. 44-48.
29. Negro R. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications / R. Negro, G. Formoso, T. Mangieri [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, № 7. – P. 2587-2591.
30. Negro R. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy / R. Negro, A. Schwartz, R. Gismondi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, № 4. – P. 1699-1707.

31. Negro R. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies / R. Negro, G. Greco, T. Mangieri [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, № 4. – P. 1263-1268.
32. Patil-Sisodia K. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update / K. Patil-Sisodia, J.H. Mestman // *Endocr. Pract.* – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 118-129.
33. Qian M. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-anaylsis of studies conducted in China / M. Qian, D. Wang, W.E. Watkins // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 32-42.
34. Stagnaro-Green A. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum / A. Stagnaro-Green, M. Abalovich, E. Alexander [et al.] // *Thyroid.* – 2011. – Vol. 21, № 10. – P. 1081-1125.
35. Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and miscarriage: where are we at a generation later? / A. Stagnaro-Green // *J. Thyroid Res.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 841-949.
36. Stagnaro-Green A. Optimal care of the pregnant woman with thyroid disease / A. Stagnaro-Green // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 8. – P. 2619-2622.
37. Stagnaro-Green A. Thyroid disorders in pregnancy / A. Stagnaro-Green, E. Pearce // *Nature Reviews Endocrinology.* – 2012. – Vol. 8. – P. 650-658.
38. Toulis K.A. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis / K.A. Toulis, D.G. Goulis, C.A. Venetis [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162. – P. 643-652.
39. Tudela C.M. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes / C.M. Tudela, B.M. Casey, D.D. McIntire [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 119, № 5. – P. 983-988.
40. Van Dijke C.P. Methimazole, carbimazole, and congenital skin defects / C.P. Van Dijke, R.J. Heydendael, M.J. De Kleine // *Ann. Int. Med.* – 1987. – Vol. 106. – P. 60-61.
41. Vaidya B. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? / B. Vaidya, S. Anthony, M. Bilous [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, № 1. – P. 203-207.
42. Velasco I. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life / I. Velasco, M. Carreira, P. Santiago [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 9. – P. 3234-3241.
43. Yassa L. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the therapy) trial / L. Yassa, E. Marqusee, R. Fawcett [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, № 7. – P. 3234-3241.

## АЛФАВІТНИЙ ПОКАЖЧИК:

Абрамова Н.О. ....	48,49,50,51,53	Крецу Т.М. ....	74,76
Бабенко І.Г. ....	54	Мандрик О.Є. ....	66
Безрук Т.О. ....	70	Маслянюк В.А. ....	67,68
Білоус І.І. ....	67,68	Оленович О.А. ....	49,69,70
Борець А.М. ....	67	Оліник О.Ю. ....	77
Боцюрко В.І. ....	54	Павлович Л.Б. ....	67,68,72,73
Бучинська А.Ю. ....	55	Паліброда Н.М. ....	77
Височанська Т.П. ....	55	Паньків В.І. ....	8
Гараздюк І.В. ....	78	Патратій М.В. ....	80
Гараздюк О.В. ....	80	Пашковська Н.В. ...	21,50,51,53,77,78
Годованець О.І. ....	56	Рибак О.В. ....	68
Дідушко О.М. ....	54	Ризничук М.О. ....	74,76
Дмитрук В.П. ....	74,76	Скрипник Н.В. ....	54
Дрозд В.Ю. ....	66	Телекі Я.М. ....	78
Ілюшина А.А. ....	49,58,59	Фадєєв В.В. ....	36
Карвацька Ю.П. ....	60	Федів О.І. ....	80
Каспрук Н.М. ....	62	Чимпой К.А. ....	77,78,80
Катан В.Г. ....	51,53	Чорна О.О. ....	69
Коваль Г.Д. ....	64	Moskaliuk I.I. ....	81,82,84
Костів М.І. ....	74,76	Olenovych O.A. ....	83
Костицька І.О. ....	54	Fediv O.I. ....	84