

НІКІТІНА І. М., ЛОБОДА А. М.

**ВПЛИВ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ  
НА СТАН РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я  
ТА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ**

**Навчальний посібник**



Міністерство освіти і науки України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Сумський державний університет

**НІКІТІНА І. М., ЛОБОДА А. М.**

**ВПЛИВ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ  
НА СТАН РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я  
ТА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ**

Навчальний посібник

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету



Суми  
Сумський державний університет  
2023

УДК 618.2/.3+616.441-008(075)

Н 62

Рецензенти:

*А. В. Бойчук* – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Науково-навчального інституту післядипломної освіти Державного вищого навчального закладу «Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського» МОЗ України;

*О. І. Сміян* – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії Сумського державного університету

*Рекомендовано до видання  
вченою радою Сумського державного університету  
як навчальний посібник  
(протокол № 10 від 9 березня 2023 року)*

**Нікітіна І. М.**

Н 62 Вплив патології щитоподібної залози на стан репродуктивного здоров'я та перебіг вагітності : навчальний посібник / І. М. Нікітіна, А. М. Лобода. – Суми : Сумський державний університет, 2023. – 119 с.  
ISBN 978-966-657-950-1

У навчальному посібнику розглянутий вплив автоімунного тиреоїдиту на жіночу фертильність, роль цієї патології в розвитку неплідності в сучасних реаліях, а також висвітлені ключові аспекти порушень перебігу вагітності, їх профілактика та лікування. Установлений вплив патологічних змін щитоподібної залози під час вагітності на процеси імплантації та плацентації, роль автоімунного тиреоїдиту в порушенні ембріогенезу, розвитку тиреотоксичної фетопатії. Авторам вдалося встановити нові ланки патогенезу безплідності в жінок з автоімунним тиреоїдитом на основі взаємозв'язків між наявністю супутньої патології щитоподібної залози, тривалістю захворювання і характером дисгормональних порушень жіночої статеві сфери, а також впливом цієї патології на фертильність та перебіг вагітності.

Навчальне видання рекомендоване студентам, аспірантам, науковим працівникам, лікарям-інтернам, а також лікарям акушерам-гінекологам, педіатрам, ендокринологам, сімейним лікарям.

**УДК 618.2/.3+616.441-008(075)**

ISBN 978-966-657-950-1 © Сумський державний університет, 2023  
© Нікітіна І. М., Лобода А. М., 2023

## ЗМІСТ

	С.
Перелік умовних скорочень.....	4
Вступ.....	5
Загальні питання синтезу та метаболізму гормонів щитоподібної залози.....	7
Роль автоімунного тиреоїдиту в порушенні репродуктивної функції жінок фертильного віку....	15
Функція щитоподібної залози та її зміни під час вагітності.....	38
Роль дефіциту йоду в жінок під час вагітності.....	41
Ембріологія та фізіологія щитоподібної залози плода.....	45
Розлади перебігу вагітності за дисфункції щитоподібної залози, їх профілактика та лікування.	47
Автоімунний тиреоїдит під час вагітності.....	50
Діагностика захворювань щитоподібної залози під час вагітності.....	60
Гіпотиреоз і вагітність.....	65
Тиреотоксикоз і вагітність.....	75
Хірургічне лікування тиреотоксикозу під час вагітності.....	84
Особливості перебігу автоімунного тиреоїдиту в післяпологовому періоді.....	87
Гіпотиреоз і грудне вигодовування.....	89
Вузловий зоб та рак щитоподібної залози під час вагітності.....	90
Запитання для самоконтролю.....	94
Список використаної літератури.....	97

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АІТ – автоімунний тиреоїдит.  
АТ – артеріальний тиск.  
АТ-ТПО – антитіла до тиреоїдної пероксидази.  
АКТГ – адренкортикотропний гормон.  
ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення.  
ЗРП – затримка росту плода.  
КТ – комп'ютерна томографія.  
ЛГ – лютеїнізувальний гормон.  
МРТ – магнітно-резонансна томографія.  
МЦ – менструальний цикл.  
НАДФ – дегідронікотинамід-аденін-динуклеотидфосфат.  
ПАБ – пункційна аспіраційна біопсія.  
ПЕ – перенесення ембріона.  
Т<sub>4</sub> – тироксин.  
Т<sub>3</sub> – трийодтиронін.  
ТСТ – тироксинозв'язувальний глобулін.  
ТТГ – тиреотропний гормон.  
УЗД – ультразвукова діагностика.  
ФПД – фетоплацентарна дисфункція.  
ФСГ – фолікулостимулювальний гормон.  
ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини.  
ЦНС – центральна нервова система.  
ЩЗ – щитоподібна залоза.

## ВСТУП

Патологія щитоподібної залози (ЩЗ) є одним із найбільш поширених захворювань ендокринної системи. Упродовж останніх років зафіксовано зростання частоти захворювань щитоподібної залози в популяції [1–4]. Серед усіх ендокринопатій в Україні захворювання щитоподібної залози посідають перше місце, а за останні 5 років кількість таких хворих збільшилася в 5 разів. Близько 3,5 млн осіб перебувають на диспансерному обліку та 70 % населення страждають на дефіцит йоду [4–5].

Важко назвати частину тіла або будь-який процес, який не контролюється гормонами щитоподібної залози. Починаючи з внутрішньоутробного періоду, тиреоїдні гормони стимулюють ріст, розвиток та диференціацію тканин. Гормони щитоподібної залози виконують низку важливих функцій в організмі, що відповідають за процес становлення репродуктивної системи в дівчаток-підлітків, фертильність, збереження вагітності на ранніх термінах [1–2; 4–7].

Зміни функціонального стану щитоподібної залози мають значний вплив на репродуктивну систему, зумовлюючи розвиток порушень менструальної функції, безплідність, невиношування вагітності. Крім того, патологічні зміни щитоподібної залози під час вагітності можуть сприяти не лише порушенню імплантації та плацентації, а й аномальному ембріогенезу, розвитку фетопатії, зокрема тиреотоксичної. У зв'язку з цим надзвичайно важливо забезпечити нормальний рівень

тиреоїдних гормонів упродовж усієї вагітності, особливо на ранніх стадіях ембріогенезу [1–7].

Діагностика та корекція захворювань щитоподібної залози необхідна не лише під час вагітності, а й на етапі її планування. Водночас тактика та стандарти ведення пацієнток із патологією щитоподібної залози під час вагітності мають особливості, пов'язані з фізіологічними гестаційними змінами функції цієї залози [2; 4; 6–10].

## ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ СИНТЕЗУ ТА МЕТАБОЛІЗМУ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Основною функцією ЩЗ є вироблення тиреоїдних гормонів тироксину (Т<sub>4</sub>) і трийодтироніну (Т<sub>3</sub>), структурним компонентом яких є йод. Йод у вигляді органічних і неорганічних сполук надходить до шлунково-кишкового тракту (ШКТ) з їжею і питною водою. У вигляді йодидів усмоктується в кишківнику.

Йод відіграє важливу роль у синтезі тиреоїдних гормонів. У жінок, які тривало застосовували препарати йоду, спостерігається вища частота нормальних рівнів гормонів ЩЗ, ніж у разі епізодичного приймання. У зв'язку з цим сучасні акушерсько-гінекологічні рекомендації свідчать про необхідність щоденного приймання йоду [3; 6].

Добова потреба у йоді у різних країнах різна. Так, в Україні вона становить 150–200 мкг, у країнах Європи – 300 мкг, а у США – до 500 мкг [1; 2; 7; 13]. Достатня кількість йоду в раціоні підтверджується медіаною йодурії на рівні 100 мкг/л у невагітних жінок та  $\geq 150$  мкг/л – у вагітних. Адекватною медіаною йодурії для останніх є значення 150–249 мкг/л, показники 250–499 мкг/л свідчать про споживання йоду вище за фізіологічну потребу, а  $> 500$  мкг/л – про надмірне вживання цього мікроелемента [3; 8; 9].

Йодиди з течією крові досягають щитоподібної залози, тканина якої має унікальну властивість захоплювати і концентрувати йодид із швидкістю 2 мкг/г. Якщо надходження йоду в організм знижується до 100 мкг/д, розвивається компенсаторна гіперплазія ЩЗ, а далі –



нетоксичний зоб [7–9]. У таблиці 1 наведені дані щодо добової потреби в йоді залежно від віку та фізіологічного стану людини.

*Таблиця 1 – Добова потреба організму людини в йоді (Міжнародний комітет із контролю за йододефіцитними порушеннями, 2001)*

<b>Вікова категорія</b>	<b>Вік, роки</b>	<b>Потреба в йоді, мкг/добу</b>
Діти та підлітки	1–3;	90–120;
	4–6;	120;
	7–9;	120–130;
	10–12;	140–150;
	13–14;	180–200;
	15–18;	200;
	старші за 18	200
Дорослі	19–35;	200;
	36–50;	180;
	51–60;	180;
	старші за 65 років	180
Вагітні		+ 30 мкг/добу до вікової норми
Жінки в період лактації		+ 60 мкг/добу до вікової норми

Захоплення йодидів здійснюється мембранами тироцитів, які не розрізняють моновалентні аніони один від одного, і тому здатні захоплювати поряд із йодидами інші від’ємні аніони (SCN<sup>-</sup>, ClO<sup>-4</sup>, TcO<sup>-4</sup>). Якщо в організмі

існує надлишок цих аніонів, то вони накопичуються у ЩЗ і шляхом конкуренції пригнічують поглинання йоду. Нестача йодидів у ЩЗ стає причиною недостатнього синтезу тироїдних гормонів за цих умов [13–14].

Наступним етапом метаболізму йоду в організмі є його органіфікація (окиснення) і йодування тирозину в тироглобуліні:

- йодид, що надійшов до ЩЗ, окиснюється до активної форми за участі тиропероксидази і перекису водню;

- перекис водню генерується дегідронікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфатом (НАДФ) під впливом тиреотропного гормону (ТТГ);

- тиропероксидаза – мікосомальний фермент, який, з одного боку, є гормоном, до якого утворюються антитіла (АТ) за автоімунних захворювань ЩЗ, а з іншого – точкою дії тиростатичних препаратів;

- окиснений йодид йодує молекулу тирозину з утворенням монойодтирозину (МЙТ) і дийодтирозину (ДЙТ);

- за допомогою тиропероксидазної системи ЩЗ використовує кожний атом йоду, що надходить до неї і перешкоджає поверненню йодиду в кров'яне русло;

- Процес утворення моно- та дийодтирозину відбувається на бокових молекулах тироглобуліну з тирозиновими залишками [13–15].

Завершальним етапом гормоносинтезу у ЩЗ є процес конденсації. Під впливом окиснювальних ферментів МЙТ та ДЙТ конденсуються, утворюючи біологічно активні гормони ЩЗ – трийодтиронін –  $T_3$  і тироксин –  $T_4$ .

Процес конденсації здійснюється також під впливом тиропероксидази.

Таким чином, тиропероксидаза контролює всі етапи біосинтезу тироїдних гормонів. Утворення і конденсація МЙТ і ДЙТ відбуваються на мембрані тироциту, де локалізується тиропероксидаза. У міру того як на молекулі тироглобуліну всі тирозинові залишки йодуються з подальшим утворенням  $T_3$  і  $T_4$ , вони мігрують у просвіт фолікула, де і накопичуються. Фолікули ЩЗ накопичують гормони ЩЗ кількістю, достатньою для підтримання еутиреоїдного стану в умовах повної блокади синтезу нових гормонів упродовж одного місяця [16].

У відповідь на зниження тиреоїдних гормонів у крові активується гідроліз тиреоглобуліну з утворенням  $T_3$  і  $T_4$  та вільних амінокислот, які надходять у периваскулярний простір. У процесі гідролізу тиреоглобуліну поряд із  $T_3$  і  $T_4$  вивільняються МЙТ і ДЙТ, які декодуються під дією йодтирозиндейодази з утворенням йодиду, який знов потрапляє до ЩЗ і використовується для біосинтезу тиреоїдних гормонів. За зниження активності йодтирозиндейодази дейодування МЙТ і ДЙТ не відбувається, внаслідок цього вони в надлишку накопичуються у кров'яному руслі і виділяються із сечею. У результаті надлишкової втрати йоду із сечею в організмі розвивається від'ємний баланс йоду, що стає причиною зменшення біосинтезу тиреоїдних гормонів ЩЗ і розвитку гіпотиреозу [16–17].

Інгібіторами протеолізу є надлишок йоду і літій. Невелика кількість тиреоглобуліну не гідролізується і вивільняється в кровеносне русло поряд із гормонами ЩЗ.

У нормі концентрація тиреоглобуліну в сироватці крові становить 16 мкг/л. За деяких захворювань ЩЗ (підгострий тиреоїдит, тиреотоксикоз, зоб, і особливо злоякісні пухлини ЩЗ) вивільнення тиреоглобуліну в кров збільшується. Відмічено підвищення тиреоглобуліну вдвічі за алкогольного цирозу печінки [6–7].

Основою метаболізму, секреції та обміну гормонів ЩЗ є ТТГ, активність якого забезпечується фосфоліпазами і йонізованим кальцієм. Проте сам по собі йодний дефіцит є причиною формування зоба з функціональними порушеннями. Водночас глибина патологічних зрушень прямо залежить від ступеня йодної недостатності.

Клінічно виявляють збільшену ЩЗ і симптоми гіпотиреозу. У разі наявності йодного дефіциту з моменту народження має місце виражена ступінь гіпотиреозу аж до кретинізму. А лабораторними маркерами цього стану є:

- зменшення інтратироїдного йоду;
- збільшення співвідношення МЙТ / ДЙТ та  $T_3 / T_4$ ;
- підвищення рівня ТТГ у сироватці крові.

Щодня ЩЗ виробляє близько 100 мкг  $T_4$  і лише невелику кількість  $T_3$ , який переважно утворюється екстратиреоїдально. Більше ніж 90 %  $T_4$  міститься в сироватці у зв'язаній із транспортними білками, і лише незначна частина циркулює у вільному вигляді. До транспортних білків належать тироксиназв'язувальний глобулін (ТЗГ), транстиретин або тироксиназв'язувальний преальбумін, альбумін. ТЗГ є основним транспортним білком тиреоїдних гормонів. За рахунок зв'язування  $T_4$  білками попереджується його швидке виведення з плазми, а період напіврозпаду збільшується до 5–8 днів. Лише

вільний  $T_4$  здатний транскапілярно надходити в клітини.  $T_3$ , що циркулює в крові, пов'язаний із транспортними білками на 99 %, водночас у вільній формі циркулює 0,3 %  $T_3$  [3; 5–6]. Після секреції гормони ЩЗ зв'язуються із транспортними білками, які доставляють їх до органів-мішеней.

Тироксиназв'язувальний глобулін синтезується у печінці та є резервуаром тироїдних гормонів, оскільки зв'язок із ним найпотужніший [9; 13; 15]. Тироксиназв'язувальний глобулін зв'язує і транспортує 75 %  $T_4$  і 85 %  $T_3$ . Водночас зв'язок із  $T_3$  у 4–5 разів слабше, що набуває особливого значення в умовах гіпотиреозу. Концентрація тироксиназв'язувального глобуліну становить 16–29 мкг/мл (286–552 нмоль/л).

Транстиретин – лабільна фракція, здатна постачати вільні гормони у стресових ситуаціях. Цей білок зв'язує 10–15 %  $T_4$  і менше ніж 5 %  $T_3$ . Міцність зв'язків із  $T_4$  значно менша у зв'язку з тироксиназв'язувальним глобуліном із  $T_4$ . Ще слабший зв'язок із  $T_3$ . Концентрація в крові в нормі становить 120–240 мг/л (2 250–4 300 нмоль/л) [11–12; 15].

Зв'язок альбуміну з тиреоїдними гормонами найслабший, проте за рахунок високої концентрації у крові (3 500 мг/100 мл) альбумін здатний зв'язати близько 10 %  $T_4$  і дещо менше  $T_3$ . Серед усіх транспортних білків саме альбумін є основним джерелом вільних тиреоїдних гормонів на периферії. За цирозу печінки, що супроводжується гіпоальбумінемією, спостерігається зменшення зв'язаної фракції  $T_3$  і  $T_4$ , але вільна фракція цих

гормонів залишається в межах норми, тому клінічні ознаки гіпотиреозу в цих хворих не розвиваються [9].

Таким чином, основна частина тиреоїдних гормонів (99,96 %  $T_4$  і 99,6 %  $T_3$ ) міститься у зв'язаній із білками формі. Вільна фракція становить лише 0,04 % для  $T_4$  і 0,4 % – для  $T_3$ , і саме вона реалізує дію тиреоїдних гормонів. Основне біологічне значення має  $T_3$ , активність якого в 4–5 разів перевищує активність  $T_4$ . Більше того, на периферії  $T_4$  конвертується у  $T_3$  і біологічна дія тиреоїдних гормонів більше ніж на 90–92 % здійснюється трийодтироніном. Сукупність цих фактів дає підстави розглядати  $T_4$  як прегормон.

Фактори, що сповільнюють конверсію  $T_4$  у  $T_3$ :

- низькокалорійна дієта;
- захворювання печінки;
- системні захворювання;
- селенова недостатність;
- примання пропілтиурацилу, анаприліну, ГКС, аміодарону, рентгеноконтрастних речовин, що містять йод (іподат натрію, йодидна кислота тощо).

Роль тиреоїдних гормонів в організмі:

- стимулюють синтез багатьох структурних білків в організмі;
- забезпечують нормальний ріст і розвиток організму;
- контролюють утворення тепла, швидкість поглинання кисню;
- беруть участь у підтриманні нормальної функції дихального центру;

- збільшують кількість  $\beta$ -адренорецепторів у серцевій і скелетних м'язах, жировій тканині і лімфоцитах;
- здійснюють іонотропний і хронотропний ефекти на серце;
- стимулюють еритропоез збільшенням утворення еритропоетину;
- стимулюють моторику ШКТ.

Зменшення біосинтезу і секреції тиреоїдних гормонів у дитячому віці супроводжується затримкою фізичного і психічного розвитку, а також порушенням диференціювання скелету і ЦНС [18–19].

Рівень продукції тиреоїдних гормонів визначається фізіологічними потребами та регулюється ТТГ гіпофіза. ТТГ є глікопротеїдним гормоном, який складається з двох ковалентно зв'язаних субодиниць –  $\alpha$  і  $\beta$ . ТТГ продукується базофільними клітинами аденогіпофіза. Його вивільнення регулюється гіпоталамічним трипептидом тиреотропін-рилізінг гормоном, а також рівнем вільних тиреоїдних гормонів. Тиреоїдні гормони за принципом негативного зворотного зв'язку пригнічують продукцію ТТГ, підтримуючи динамічну рівновагу в гіпофізарно-тиреоїдній системі [13; 15; 19–21].

Тиреоїдні гормони мають широкий спектр дії: контролюють лінійний ріст та диференціювання тканин; регулюють білковий, вуглеводний, жировий і енергетичний обміни; впливають на психіку, серцево-судинну, м'язову, імунну, кровотворну, кісткову і репродуктивну системи [22–23].

## **РОЛЬ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ В ПОРУШЕННІ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ**

Безплідність у шлюбі – одна з найбільш актуальних і вагомих проблем сучасної медицини, її частота коливається у межах 10–18 %, причому в структурі ендокринного фактору безплідності вагоме місце належить патології щитоподібної залози. Розлади функціонування щитоподібної залози поділяються на результати надлишку та дефіциту йоду, субклінічний гіпо- та гіпертиреоз, гіпотироксинемію, післяпологовий тиреоїдит. Специфічний зв'язок репродуктивної системи та системи гіпоталамус – гіпофіз – ЩЗ підтверджують зміни функціональної активності ЩЗ впродовж статевого дозрівання [9; 11; 14; 16–18].

Згідно з даними літературних джерел (Бардин С., Вейн А. М., 1998; Барроу Дж. Н., 1998; Lincoln S. R. et al., 1999; Grassi G. et al., 2001) серед різних варіантів тиреоїдної дисфункції в жінок репродуктивного віку провідне місце належить гіпотиреозу та автоімунному тиреоїдиту (АІТ), що є найчастішою причиною первинного гіпотиреозу (Татарчук Т. Ф. и соавт., 2003; Барроу Дж. Н., 1998) [1; 24].

***Автоімунний тиреоїдит*** – це хронічне запалення щитоподібної залози автоімунного генезу, пов'язане з ушкодженням та деструкцією фолікулів ЩЗ.

Класифікація АІТ:

1. Хронічний автоімунний тиреоїдит.



2. Післяпологовий тиреоїдит – розвивається внаслідок надлишкової реактивації імунної системи після її природного пригнічення під час вагітності.

3. Безбольовий (мовчазний) тиреоїдит – причини виникнення невідомі.

4. Цитокініндукований тиреоїдит – може виникати внаслідок лікування препаратами інтерферону пацієнтів із гепатитом С та захворюваннями крові.

Тиреоїдна гіпофункція, навіть на субклінічному рівні, спричинює відхилення від нормального функціонування репродуктивної системи, порушення менструального циклу, безплідності, розвитку доброякісних дисгормональних захворювань статевих органів і молочних залоз [23; 25–26].

Досить важко коректно віднести АІТ до імунологічних чи ендокринних розладів, що спричинюють безплідність у жінок із зазначеною тиреоїдною патологією, адже суто імунологічні неендокринні порушення з утворенням органоспецифічних тиреоїдних антитіл у жінок з еутиреозом поступово призводять до руйнації тироцитів та розвитку спочатку субклінічного, а потім і маніфестного гіпотиреозу (Бойчук А. В., Петренко Н. В., 2005; O'Connor G., Davies T. F., 1990), що належить до ендокринних факторів безплідності [2; 27].

Патогенетичною основою клінічних проявів гіпотиреозу є порушення енергетичного обміну внаслідок нестачі тиреоїдних гормонів, що призводить до зниження основного обміну. Внаслідок метаболічних змін виникають порушення функціонування різних органів і систем,

зокрема, розвиваються клінічні прояви дисфункції репродуктивної системи (Татарчук Т. Ф. и соавт., 2003; Bals-Pratsch M. et al., 1993; Барроу Дж. Н., 1998; Lincoln S. R. et al., 1999) [1; 12; 24; 28].

Між впливом тиреоїдних гормонів та функціонуванням репродуктивної системи існує тісний прямий та опосередкований зв'язок. Рецептори до тиреотропного гормона (ТТГ) та трийодтироніну наявні на яйцеклітинах на всіх стадіях їх дозрівання (Colicchia M. et al., 2013). Такі рецептори виявляють також у жовтому тілі та клітинах плаценти. Крім того, спостерігається гомологічна подібність між рецепторами до ТТГ та хоріонічного гонадотропіну, що пояснює зростання синтезу гормонів ЩЗ під час вагітності [24–25; 27].

Репродуктивна система жінки є тонко організованою системою взаємозв'язаних структурних і функціональних складових елементів і знаходиться під чітким контролем вищого регуляторного центру – гіпоталамо-гіпофізарної системи. Весь каскад процесів, необхідних для дозрівання фолікула, овуляції, запліднення, здійснення функції жовтого тіла, підготовки ендометрія до імплантації, інвазії бластоцисти, а також успішного пролонгування вагітності, залежить від збереження нейроендокринних шляхів регуляції в організмі жінки. Найменше порушення цих механізмів призводить до розладу функціонування всієї ендокринної системи [28].

Однією з важливих ланок нейроендокринної системи, яка значним чином впливає на репродуктивну функцію, є щитоподібна залоза [1–2; 7; 12; 25–27]. Тиреоїдні гормони регулюють процеси розвитку,

дозрівання, оновлення майже всіх тканин організму. Вони мають виключне значення для закладення й розвитку головного мозку плода, формування інтелекту, росту, дозрівання скелета, статевої системи дитини, а також для становлення менструальної функції, фертильності [25; 28; 30].

Незаперечним залишається той факт, що гіпофункція щитоподібної залози, навіть на субклінічному рівні, викликає відхилення від нормального функціонування репродуктивних органів: порушення менструальної функції, безплідність, розвиток доброякісних дисгормональних захворювань статевих органів і молочних залоз [22; 26–27].

Існує тісний взаємозв'язок репродуктивної і тиреоїдної систем. Зниження функціональної активності щитоподібної залози супроводжується змінами метаболізму статевих гормонів, зниженням показників лютропіну, фолікулостимулювального гормону та естрогенів, а також дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарної системи загалом. По-перше, вони мають спільні центральні механізми регуляції – тиреоліберин стимулює не лише секрецію тиреотропного гормону, а й пролактину. По-друге, існує структурна гомологія лютеїнізувального (ЛГ), фолікулостимулювального (ФСГ) гормонів, хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) і ТТГ [23; 26; 28]. Структурна  $\alpha$ -одиниця спільна для всіх цих гормонів, і лише  $\beta$ -субодиниця є специфічною для кожного з них. Крім того, естрогени є стимуляторами синтезу в печінці не лише статевих стероїдозв'язувальних, а й тиреоїдозв'язувальних глобулінів. Зміна рівнів цих білків має значення в патогенезі

порушень менструальної і репродуктивної функцій [11; 14; 25–27; 30].

В експериментальних працях виявлена наявність у яєчниках (в ооцитах і клітинах гранульози) рецепторів до ТТГ і трийодтироніну. Це означає, що на клітинному рівні тиреоїдні гормони діють односпрямовано з ФСГ, стимулюючи функцію гранульозних клітин, секрецію естрадіолу, прогестерону, впливають на здатність ооцитів до запліднення, якість і життєздатність ембріонів [28–29; 31–32].

Центральну ланку в системі регуляції функції щитоподібної залози займають тиреотрофи передньої частки гіпофіза, що секретують тиреотропний гормон, який регулює більшість метаболічних процесів у тиреоїдній паренхімі. Стимульовальна дія ТТГ полягає в активному транспортуванні йоду в тиреоцит, окисненні його у високоенергетичну форму, що зв'язує його з тирозином. Йодовані тирозинові залишки конденсуються, утворюючи йодтироніни:  $T_3$  і  $T_4$ . Секреція ТТГ визначається рівнем периферичних тиреоїдних гормонів, тобто контролюється класичним механізмом негативного зворотного зв'язку [32–33].

Окрім головних детермінант секреції ТТГ, таких як концентрація тиреоїдних гормонів у крові та рівень тироліберину, мають значення й інші чинники. Установлено, що реакція гіпофіза на тироліберин залежить від функціонального стану гонад, зокрема, естрадіол посилює реакцію гіпофіза на тироліберин [1; 24; 31–33].

Автоімунний тиреоїдит займає провідне місце у структурі зоба в жінок, які проживають у йододефіцитних

регіонах України, а його частота оцінюється як 21–70 % від усіх випадків патології ЩЗ [1; 12; 26; 28]. АІТ – хронічне органоспецифічне захворювання щитоподібної залози, що характеризується лімфоїдною інфільтрацією її тканин на тлі дії автоімунних чинників. За функціональним станом розрізняють: еутиреоз, тиреотоксикоз, гіпотиреоз. Зниження функції ЩЗ у хворих з АІТ не є облігатним симптомом захворювання, і не може бути його основним діагностичним критерієм, у той час як наявність набутого первинного гіпотиреозу ще з дитячого віку необхідно розцінювати як результат АІТ (його атрофічної чи гіпертрофічної форми) [8; 12; 32].

Зростання частоти автоімунного тиреоїдиту пов'язують не лише з агресивним впливом ряду несприятливих екологічних чинників, а й з удосконаленням діагностики цієї патології [1; 2; 6; 12].

Автоімунітет щитоподібної залози визначається як наявність антитиреоїдних антитіл (АТА), зокрема антитироглобуліну (анти-ТГ) та антитиреоїдної пероксидази (анти-ТПО) [6; 12; 31–32; 34].

Автоімунітет щитоподібної залози – найпоширеніший автоімунний стан, яким страждають до 5–20 % жінок у фертильному віці. За автоімунного тиреоїдиту відзначають порушення менструального циклу у вигляді олігоменореї, гіперменореї, стійкої аменореї та ановуляції. Поширеність автоімунітету щитоподібної залози значно більша серед безплідних жінок, особливо коли причиною безплідності є ендометріоз або синдром полікістозних яєчників, поширеність становить 10–31 %.

Виникнення автоімунного тиреоїдиту є чинником

розвитку гіпотиреозу – 70–80 % від усіх випадків первинного гіпотиреозу. Автоімунний тиреїдит є найпоширенішим автоімунним захворюванням у жінок репродуктивного віку і часто супроводжується субклінічним гіпотиреозом [1–2; 5; 7; 12; 32–33].

Відомо, що автоімунний тиреїдит, навіть на тлі еутиреозу, негативно впливає на стан жіночої репродуктивної системи. За результатами дослідження, за автоімунного тиреїдиту та еутиреозу відзначають овуляторні менструальні цикли з недосконалим фолікулогенезом. Також у жінок із зазначеною тиреїдною патологією виявляють гістологічно підтверджену недостатність лютеїнової фази менструального циклу, що спричинено в них як гормональною недостатністю жовтого тіла, так і локальним порушенням рецепції ендометрію до статевих стероїдних гормонів [1–2; 12; 33–37].

Основними діагностичними критеріями для діагностики автоімунного тиреїдиту є наявність первинного гіпотиреозу (маніфестний або стійкий субклінічний); підвищений вміст антитіл до тканини щитоподібної залози; за ультразвукового дослідження – дифузне зниження ехогенності тканини щитоподібної залози та її збільшення; гормональними маркерами є визначення в плазмі крові вмісту ТТГ та вільних  $T_3$  і  $T_4$  [1; 8; 11; 13–14; 27–28; 34].

Гіпотиреоз – стан, обумовлений тривалою, стійкою нестачею гормонів щитоподібної залози, зниження функції ЩЗ трапляється досить часто в жінок фертильного віку. Поширеність – 19 на 1 000 жінок [1; 31; 38].

Розрізняють такі види гіпотиреозу:

- первинний (тиреогенний);
- вторинний (гіпофізарний);
- третинний (гіпоталамічний);
- тканинний (транспортний, периферичний).

За ступенем тяжкості:

- латентний (субклінічний) – підвищення рівня ТТГ за нормальних рівнів  $T_4$ ;
- маніфестний – гіперсекреція ТТГ за зниженого рівня  $T_4$ , клінічні прояви;
- компенсований;
- декомпенсований;
- ускладнений (тяжкий перебіг).

Причиною первинного гіпотиреозу у вагітних жінок частіше є хронічний АІТ. Діагноз гіпотиреозу ставлять на підставі зниження рівня вільного тироксину –  $T_{4\text{вільн}}$ , та підвищення концентрації ТТГ у сироватці крові. Хворі скаржаться на стомлюваність, мерзлякуватість, підвищення ваги, сухість шкіри та закрепи. Під час фізикального обстеження відмічається сухість і лущення шкіри, захриплість голосу та набряклість обличчя. За первинного гіпотиреозу зазвичай відмічають зоб. Фаза розслаблення сухожильних рефлексів сповільнена [1; 31; 38].

Гіпотиреоз у жінок репродуктивного віку становить від 2 % до 5 % популяції та є одним з основних чинників, який може призводити до неплідності. Без замісної терапії гіпотиреоз призводить до збільшення частоти невиношування вагітності, мертвонародження та уроджених вад розвитку. Гіпотиреоз – це поліетіологічний клінічний синдром, який виникає вперше як захворювання

ЩЗ, гіпофіза або гіпоталамуса зі зниженням синтезу ТТГ (вторинний), який практично ніколи не поєднується з вагітністю [1; 23; 31; 38].

За первинного гіпотиреозу порушення менструального циклу спостерігають утричі частіше, що становить від 24 % до 70 % від загальної популяції жінок репродуктивного віку. Тривалий автоімунний тиреоїдит призводить до відсутності овуляції, що може бути причиною неплідності. Неплідність на тлі гіпотиреозу відзначається і за регулярного менструального циклу, що пов'язано з недостатністю лютеїнової фази менструального циклу внаслідок дефіциту синтезу яєчниками прогестерону, який у подальшому підтримує процес імплантації та трофіку плідного яйця в порожнині матки [23; 31].

Дослідження J. L. Mills et al. (2018), в якому за жінками спостерігали впродовж щонайменше 15 менструальних циклів, показало, що в разі низького рівня йоду в сечі в жінок зменшується ймовірність зачаття. Автори встановили, що за співвідношення йоду сечі до креатиніну сечі  $< 50$  мкг/г ймовірність зачаття зменшується на 46 %. Жодних кореляцій ймовірності зачаття з ТТГ чи вільним тироксином виявлено не було [39].

Гіпотиреоз може спричинити дисфункцію яєчників, що пов'язано з наявністю на клітинах яєчника рецепторів до ТТГ і  $T_3$  та визначає прямий вплив гормонів щитоподібної залози на стероїдогенез, овуляцію, функціонування жовтого тіла. Гіпофункція щитоподібної залози викликає зниження синтезу, транспорту, метаболізму та периферичних ефектів дії статевих гормонів, унаслідок цього знижується чутливість яєчників до гонадотропних гормонів гіпофіза та



порушується первинний метаболізм естрогенів [31–33; 35; 38; 40–41].

Для діагностики автоімунного тиреоїдиту доцільно додатково визначати антитіла до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО). У жінок, які є носіями АТ-ТПО без порушення функції щитоподібної залози, за їх наявності значно зростає ризик розвитку гіпотиреозу (на 15 %) та відносної гестаційної гіпотироксинемії [11; 34].

Відзначається тісний кореляційний зв'язок між титром АТ-ТПО та концентрацією тиреотропіну в крові, зростання титрів АТ-ТПО вважається маркером ризику розвитку гіпотиреозу. Визначення титрів АТ-ТПО є найбільш прогностично значущим інформаційним критерієм за умов автоімунної патології, оскільки вони визначаються майже в усіх пацієток із хронічним автоімунним тиреоїдитом (тиреоїдит Хашімото). Серед здорових жінок репродуктивного віку частота носійства АТ-ТПО становить 10–20 %. Титр АТ-ТПО корелює зі ступенем інфільтрації лімфоцитами щитоподібної залози за умови еутиреоїдного стану [2; 14; 34; 41–42].

Починаючи з внутрішньоутробного періоду, тиреоїдні гормони стимулюють ріст і розвиток та диференціацію тканин. Гормони ЩЗ відповідають за процес становлення репродуктивної системи в дівчаток-підлітків, фертильність, збереження вагітності на ранніх термінах [2; 10–11; 13–15; 36; 38–39].

Взаємозв'язок між репродуктивною функцією та ЩЗ, з одного боку, полягає в забезпеченні транспортування і взаємодії з гормональними рецепторами, з іншого – в регуляції процесів синтезу статевих гормонів, овуляції,

лютеогенезу [2; 9; 11; 36; 38–39].

За даними Т. М. Варламової (2013), А. А. Зелинського (2016), за патології ЩЗ у дівчаток препубертатного та пубертатного віку відзначається відставання у фізичному розвитку і пізнє настання менархе [20–21]. У літературі також є дані про те, що патологія ЩЗ може бути причиною передчасного або пізнього статевого дозрівання, аменореї, олігоменореї, ановуляції, безплідності, галактореї, невиношування вагітності [39].

Розвиток недостатності лютеїнової фази, порушення імпульсної секреції гонадоліберину приводить до зниження рівня гонадотропінів, відсутності овуляторного піку ЛГ, ановуляції та розвитку вторинної гіперандрогенії, що посилює ріст та розвиток фолікулів. На рівні ендометрію виникає блок стероїдних рецепторів, порушення фазності секреторної зміни ендометрію, його витончення [17–18; 41–42].

Говорячи про гіпоталамічний рівень взаємодії репродуктивної і тиреоїдної систем, важливо відмітити, що фізіологічна концентрація тиреоїдних гормонів потрібна для нормального формування естрогенозв'язувальних рецепторів гіпоталамуса. За даними S. R. Rajiwade et al. (2018), дисбаланс тиреоїдних гормонів призводить до зміни концентрації метаболітів естрадіолу в клітинах-мішенях гіпоталамуса та гіпофіза, обумовлюючи тим самим порушення позитивних і негативних зворотних зв'язків [33].

З іншого боку, функціональні зміни репродуктивної системи зі зміною вмісту статевих стероїдних та гонадотропних гормонів зі свого боку можуть бути

факторами розвитку патології ЩЗ [2; 4; 12; 15; 18; 37; 39; 41–42]. Так, за даними Ю. В. Цисар, О. А. Андрієць та низки інших літературних джерел, у препубертатному періоді нормальна структура ЩЗ траплялася в 45,4 % дівчаток, у пубертаті – у 30,8 %, а в ранньому репродуктивному віці – лише в 19 % випадків. Частота вузлових та кістозних змін у ЩЗ відмічена у 1,9 % дівчаток у пубертаті та у 4,2 % – у ранньому репродуктивному віці [4].

Крім того, відмічена висока частота носійства антитіл до ЩЗ у жінок із низькою якістю ооцитів та ембріонів і невдалими спробами екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [24–25; 28; 43–44].

За автоімунного тиреоїдиту відзначають порушення менструального циклу у вигляді олігоменореї, гіперменореї, стійкої аменореї та ановуляції. Поширеність автоімунітету щитоподібної залози значно більша серед безплідних жінок, особливо коли причиною безплідності є ендометріоз або синдром полікістозних яєчників, поширеність становить 10–31 %. Тривалий автоімунний тиреоїдит призводить до відсутності овуляції, що може бути причиною неплідності [2; 4; 20–21; 33; 44–45].

У низці клінічних досліджень відзначається подібність автоімунних процесів у щитоподібній залозі та яєчниках, що дає підстави для обґрунтування автоімунної природи неплідності в жінок із наявністю АТ-ТПО. Установлено, що в 27 % жінок із яєчникомовою недостатністю відзначалась автоімунна патологія щитоподібної залози. В іншому дослідженні високий рівень АТ-ТПО був визначений у 29 % жінок із неплідністю та ендометріозом [42; 44]. С. І. Турчина, Т. А. Начетова (2017) виявили в 52 %

хворих з ендометріозом тиреоїдну патологію, причому частота захворювань ЩЗ спостерігалася у 2,5 рази частіше у хворих за множинної локалізації ендометріозу, порівняно з хворими із внутрішнім ендометріозом матки [7]. За вираженого больового синдрому, тяжкої симптоматики і поширеності процесу частіше спостерігалися ознаки тиреотоксикозу, дисфункції системи зворотного зв'язку гіпофіз – щитоподібна залоза [13; 21; 45–46].

У клінічній практиці чітко простежується взаємозв'язок тиреоїдної дисфункції з розвитком нейроендокринного синдрому. Останніми роками накопичується інформація щодо значення аутоімунних уражень ЩЗ у генезі розладів менструальної та генеративної функції [17; 19; 47–48]. У працях Ю. В. Цисар, О. С. Канюк (2019) під час вивчення стану деяких ланок нейроендокринного взаємозв'язку за ювенільних маткових кровотеч виявлено, що важливою ланкою в патогенезі ювенільних маткових кровотеч є порушення гормональної активності ЩЗ. Саме гіперсекреція тиреоїдних гормонів призводить до стійкої активації гіпоталамічних центрів, кровоточивості судин і зниження скорочувальної функції міометрія [4; 8; 37; 49–50].

С. І. Турчина та співавтори (2016) відмічають, що серед порушень менструальної функції у поєднанні з гіпотиреоїдною фазою АІТ переважали опсоменорея і вторинна аменорея, а за гіпертиреоїдної фази АІТ – гіперполіменорея. Також відмічено, що за гіпотиреоїдної фази АІТ переважав високий рівень пролактину і лютеїнізувального гормону, а рівень фолікуло-стимулювального гормону був зниженим [7; 51].

Можна припустити, що в жінок з АІТ, як на тлі, так і без гіпотиреозу, однією з причин порушення фертильності може бути недостатність лютеїнової фази (НЛФ) менструального циклу. НЛФ циклу відзначають у 3–4 % жінок, які не можуть завагітніти, та у 35 % жінок із повторними мимовільними абортами в анамнезі (Gompel C., Muller C., 1983; Silverberg S. G., 2007). Цей дефект може бути спричинений двома основними причинами: скороченням у часі лютеїнової фази циклу, коли інтервал між овуляцією та менструацією не перебільшує 10 днів, а також власне НЛФ за нормального інтервалу між овуляцією та менструацією.

За скорочення лютеїнової фази характерний низький рівень гонадотропінів крові, що етіологічно зумовлено дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарної системи. А власне НЛФ спричиняють такі чинники:

- гормональна недостатність жовтого тіла;
- відносна гіперестрогенія;
- локальні порушення рецепції ендометрію до стероїдних гормонів (Gompel C., Muller C., 1983; Vogler A. et al., 1989; Moyer D. L. et al., 2001; Rosai J., 2004; Silverberg S. G., 2007). За будь-якої з вищезазначених ситуацій у жінки спостерігаються овуляторні менструальні цикли, проте морфофункціональний стан ендометрію не відповідає дню циклу. Для підтвердження діагнозу НЛФ необхідне проведення аспіраційної біопсії ендометрія з метою з'ясування кількості днів такої невідповідності, водночас відставання гістологічних змін на два та більше днів необхідно вважати проявом НЛФ (Gompel C., Muller C., 1983).

У зв'язку з підвищенням частоти патології ЩЗ (Бойчук А. В., Петренко Н. В., 2005) у жінок репродуктивного віку та зростанням рівня безплідності серед мешканок нашої країни, так і поширенням використання методів ДРТ, було проведено наукове дослідження на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру у 2008 році, де обстежені жінки з автоімунним тиреоїдитом, у якому виявили особливості впливу порушень гормонального гомеостазу на структуру ендометрію [2]. Результати гістологічного дослідження отриманих тканин ендометрію свідчили про відставання морфологічної структури ендометрію від реального дня циклу на  $(2,75 \pm 0,18)$  дня у 100 % пацієнок, що дозволило гістологічно підтвердити у них діагноз НЛФ і доводило існуючу гіпотезу про те, що однією з причин зниження шансів на вагітність у цього контингенту жінок може бути ендометріальний фактор (Monteleone P., 2011; Sieiro Netto L. et al., 2004) [7; 52–53].

Під час дослідження вивчали характер експресії рецепторів прогестерону (PR) та естрогенових рецепторів (ER) ендометрію в пацієнок з АІТ для уточнення та об'єктивізації причин морфологічної невідповідності структури ендометрію дню та фазі менструального циклу. У результаті з'ясувалося, що експресія ER в ендометріальних залозах була відсутньою, у стромі ендометрію виявлено незначну експресію –  $< 10\%$  (+), щодо експресії рецепторів прогестерону – вона в залозах ендометрію була незначною –  $10\%$  (+), у стромі ж виявилася помірною –  $40\text{--}50\%$  (++) . Тобто виявлено очевидне зниження експресії ендометріальних рецепторів стероїдних гормонів у жінок з АІТ. Таким чином, з'ясовано, що в обстежених жінок НЛФ

викликається як власне гормональною недостатністю жовтого тіла внаслідок недосконалого оогенезу, так і зниженням чутливості ендометрію до статевих стероїдів [7; 54].

Зміна стану ЩЗ закономірно відбивається на менструальній та репродуктивній функції жінки, оскільки перебуває в тісній взаємодії з гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковою системою, насамперед завдяки наявності загальних центральних механізмів регуляції. Зі свого боку стан репродуктивної системи має виражений вплив на функцію ЩЗ [7; 28; 33; 41; 51; 55].

Навіть субклінічний гіпотиреоз може стати причиною розвитку порушення менструальної функції у дівчат-підлітків та безплідності [33]. Провідною причиною розладів репродуктивної системи за зниження функцій ЩЗ є ушкодження механізмів позитивного зворотного зв'язку між яєчниками і гіпофізом, що може бути однією з причин розвитку гіперпролактинемії за гіпотиреозу. Внаслідок надмірної продукції пролактину порушується цикл виділення гонадотропінів, знижується продукція ЛГ, припиняється овуляція.

Класичним прикладом взаємозв'язку патології щитоподібної залози і системи репродукції в разі розвитку гіперпролактинемії багато авторів наводять синдром Ван Віка – Росса – Хеннеса, що характеризується галактореєю й аменореєю на тлі первинного гіпотиреозу. Говорячи про гіпоталамічний рівень взаємодії репродуктивної і тиреоїдної систем, важливо відмітити, що фізіологічна концентрація тиреоїдних гормонів потрібна для нормального формування естрогенозв'язувальних

рецепторів гіпоталамуса [57–58].

Класичне пояснення феномену гіперпролактинемії за первинного гіпотиреозу полягає в тому, що знижений рівень тиреоїдних гормонів виникає за принципом «зворотного зв'язку» гіперпродукцію тиреоліберину, який стимулює підвищену секрецію не лише ТТГ, а й пролактину. Частота розвитку гіперпролактинемії за первинного гіпотиреозу, за даними різних авторів, становить від 25 % до 88 % [56; 59–60].

З наростанням ступеня тяжкості захворювань ЩЗ спостерігається прогресувальне пригнічення функціональної активності гіпофізарно-яєчникової системи, що проявляється виникненням гіпоменструального синдрому, аж до аменореї.

Публікації останніх років порушення репродуктивної функції, що пов'язане з хронічною ановуляцією, пояснюють розвитком аутоімунних процесів, водночас значний акцент одні з авторів роблять на оцінюванні антиоваріальних антитіл, інші надають більшої значущості наявності антитіл до тиреоглобуліну і тиреопероксидази. І найчастіше порушення репродуктивної сфери пов'язують саме з патологією ЩЗ, що проявляється у порушенні її функції [12; 24; 36; 56].

В експериментальних працях виявлена наявність у яєчниках (в ооцитах і клітинах гранульози) рецепторів до ТТГ і трийодтироніну. Це означає, що на клітинному рівні тиреоїдні гормони діють односпрямовано з ФСГ, стимулюючи функцію гранульозних клітин, секрецію естрадіолу, прогестерону, впливають на здатність ооцитів до запліднення, якість і життєздатність ембріонів. Крім



того, відмічена висока частота носійства антитіл до ЩЗ у жінок із низькою якістю ооцитів та ембріонів і невдалими спробами екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [13; 38; 56; 60].

У наш час допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) є методом вибору для лікування безплідності будь-якого генезу, враховуючи також ендокринний та імунологічний фактори (Дахно Ф. В., 1995; Шіонс Е. Н., 2000) [16; 61–62]. Та незважаючи на наявність у наукових джерелах значної кількості публікацій, присвячених акушерським і перинатальним особливостям після використання ДРТ, у літературі відсутні дані щодо передгравідарної підготовки у жінок із патологією ЩЗ (Glinoe D. et al., 1994; Geva E. et al., 1997) [16; 63–64].

Також, на жаль, не можна залишити без уваги достатньо високу частоту невдалих спроб лікування безплідності методами ДРТ як у загальній популяції, так і серед жінок із тиреоїдною патологією (Singh A. et al., 1995) [65].

За даними різних авторів (Geva E. et al., 1997; Poppe K. et al., 2010) [28; 66] наявність АІТ чітко корелює з погіршенням запліднюваності яйцеклітин, негативно впливає на розвиток ембріонів, їх імплантацію в програмах ДРТ та, ймовірно, може бути маркером зниження рівня позитивних результатів таких програм. Більше того, відомі праці (Lejeune B. et al., 1993; Sieiro Netto L. et al., 2004), результати яких свідчать, що навіть за настання вагітності тиреоїдні антитіла можуть значною мірою погіршувати процес її виношування [26].

Проведене порівняльне дослідження когорти жінок,

яким були застосовані методики допоміжної репродукції на тлі автоімунітету щитоподібної залози та пацієнтки без цієї патології, доведено, що наявність автоімунітету щитоподібної залози не перешкоджає нормальній імплантації ембріонів [13; 17; 23; 67]. Контрольована гіперстимуляція яєчників, що використовується як підготовка до застосування методик допоміжної репродукції, може сильно погіршити функцію щитоподібної залози, підвищивши рівень циркулювального естрогену [17; 21–23; 67–70].

Своєчасна діагностика та лікування порушень менструального циклу, корекція гомеостазу щитоподібної залози, максимальна компенсація нейроендокринних розладів дозволяє знизити частку порушення гормонального регулювання репродуктивної системи, призводить до зниження репродуктивних втрат у майбутньому [17; 21; 67–68; 71–72].

За даними Р. Kalyani (2015), у 50 % жінок, які страждають на еутиреоїдний зоб, спостерігалися порушення МЦ, що проявлялися оліго- або аменореєю. Додаткове гінекологічне обстеження показало, що навіть за клінічно нормального МЦ у таких хворих відзначалися зниження функції жовтого тіла, недостатність лютеїнової фази, а у низці випадків – ановуляція [65].

S. Nasir et al. (2016) у своїй праці відмічають, що в дівчат з еутиреоїдною гіперплазією щитоподібної залози виявлені затримка статевого розвитку, часті порушення менструальної функції (опсоменорея, аменорея), високий інфекційний індекс, функціональні зміни серцево-судинної і нервової системи. Усе це опосередковано свідчить про

зниження функціональних резервів щитоподібної залози [73–74]. Вважається, що еутиреоїдний зоб розвивається у відповідь на гіпоталамо-гіпофізарну стимуляцію за недостатнього біосинтезу тиреоїдних гормонів, обумовленому дефіцитом йоду або дефектами ферментних систем, що беруть участь у синтезі  $T_4$  і  $T_3$  [75].

У дослідженні S. J. Urmí et al. (2015) про вплив ЩЗ на становлення репродуктивної функції відмічено, що навіть за I ст. еутиреоїдного зоба виявлена дисфункція статевих залоз, була відсутня виражена циклічність секреції ФСГ і ЛГ та обтяжена спадковість за зобом і захворювань ЩЗ [76].

Виявлені підвищення функціонування щитоподібної залози за пов'язаних із гіперестрогенією захворювань яєчників і матки [77]. У пацієток із матковими кровотечами та анемією виявлено зниження рівня тиреоїдних гормонів крові [78]. Розвиток цих змін пояснюють впливом статевих гормонів як на саму ЩЗ, так і на контрольовану нею діяльність відділів гіпофіза та гіпоталамуса.

Проблемі вивчення функції системи «гіпофіз – щитоподібна залоза» за ендометріозу присвячене дослідження M. A. Parker et al. (2010), якими було встановлено, що клінічна картина ендометріозу і його поширеність залежать від тиреоїдної дисфункції [29]. С. І. Турчина, Т. А. Начетова (2017) виявили в 52 % хворих з ендометріозом тиреоїдну патологію, причому частота захворювань ЩЗ спостерігалася у 2,5 рази частіше у хворих за множинної локалізації ендометріозу, порівняно з хворими із внутрішнім ендометріозом матки [7].

У разі вираженого больового синдрому, тяжкої симптоматики і поширеності процесу частіше спостерігалися ознаки тиреотоксикозу, дисфункції системи зворотного зв'язку «гіпофіз – щитоподібна залоза» [79].

У клінічній практиці чітко простежується взаємозв'язок тиреоїдної дисфункції з розвитком нейроендокринного синдрому. Останніми роками накопичується інформація щодо значення аутоімунних уражень ЩЗ у генезі розладів менструальної та генеративної функції. Зокрема, обговорюється роль антитіл до тиреоглобуліну і тиреопероксидази, як етіологічного чинника передчасного виключення менструальної функції та безплідності [54]. У працях Ю. В. Цисар, О. С. Канюк (2019) під час вивчення стану деяких ланок нейроендокринного взаємозв'язку за ювенільних маткових кровотеч виявлено, що важливою ланкою в патогенезі ювенільних маткових кровотеч є порушення гормональної активності щитоподібної залози [57].

М. М. Laddad et al. (2016) під час обстеження дівчат віком від 13 років до 18 років із НМФ встановили, що наявність патології ЩЗ, особливо в поєднанні із субклінічним гіпотиреозом, значно погіршує фізичний і статевий розвиток дівчат. У більшості дівчат відмічено більш пізній вік настання менархе, переважання гіпоменструального синдрому, гіперпролактинемії, зниження рівня статевих стероїдів та наявність полікістозних змін у яєчниках [15].

У праці І. В. Бачинської (2011) під час вивчення становлення репродуктивного здоров'я дівчаток-підлітків, з'ясовано, що дівчатка пубертатного віку зі збільшенням

щитоподібної залози до 20 % відносно індивідуального нормативу, мають свої особливості фізичного і статевого розвитку. Ці особливості проявлялися у диспропорціях розвитку, подовженні періоду формування вторинних статевих ознак, збільшенні віку менархе і частоти порушень менструального циклу [80].

С. І. Турчина та співавтори (2017) відмічають, що серед порушень менструальної функції в поєднанні з гіпотиреоїдною фазою АІТ переважали опсоменорея і вторинна аменорея, а за гіпертиреоїдної фази АІТ – гіперполіменорея. Також відмічено, що за гіпотиреоїдної фази АІТ переважав високий рівень пролактину і лютеїнізувального гормону, а рівень фолікуло-стимулювального гормону був знижений [7].

Як свідчать джерела літератури, маніфестний та субклінічний гіпотиреоз є значимим чинником розвитку неплідності. Найчастіше маніфестний гіпотиреоз пов'язаний з овуляторною дисфункцією, тоді як за субклінічного гіпотиреозу овуляція та запліднення можуть не бути порушеними, однак зростає ризик невиношування вагітності, особливо в жінок із наявністю антитиреоїдних антитіл [81].

Субклінічний гіпотиреоз (підвищення концентрації ТТГ у сироватці крові за нормального рівня  $T_4$ ) може призвести до порушень менструального циклу та неплідності [82]. У жінок із субклінічним та маніфестним гіпотиреозом фертильність може зберігатися, однак у них визначають овуляторну дисфункцію, високі ризики щодо невиношування вагітності, порушення розвитку плода та акушерські ускладнення [83–85].

Порушення менструального циклу за первинного гіпотиреозу спостерігаються втричі частіше і відмічаються у вигляді оліго- чи гіперполіменореї, стійкої аменореї та ановуляції. Ці порушення становлять від 24 % до 70 % від загальної популяції жінок репродуктивного віку [86–87]. Тривалий перебіг АГ, що супроводжується відсутністю овуляції, може стати причиною неплідності [88].

## ФУНКЦІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇЇ ЗМІНИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Зміни функції щитоподібної залози починаються вже з перших тижнів вагітності під впливом певних факторів, більшість із яких стимулюють ЩЗ. У першій половині вагітності істотно зростає продукція ХГЛ. Структура ХГЛ аналогічна ТТГ гіпофіза: однакові  $\alpha$ -субодиниці, різні  $\beta$ -субодиниці. Таким чином, збільшення рівня ХГЛ виявляє ТТГ-подібні ефекти, призводячи до стимуляції продукції тиреоїдних гормонів та значного збільшення їх вмісту, що зумовлює пригнічення продукції ТТГ. Значне підвищення продукції тиреоїдних гормонів може супроводжуватися розвитком транзиторного гестаційного гіпертиреозу. Динаміка вмісту ТТГ характеризується низьконормальним або зниженим рівнем у першому триместрі з подальшим підвищенням у другому триместрі вагітності [85–86].

Під час вагітності відбувається також значне збільшення вмісту естрогенів, які стимулюють продукцію тиреоїдозв'язувального глобуліну (ТЗГ) у печінці. Крім того, збільшується зв'язування ТЗГ з сіаловими кислотами, що спричинює істотне зниження його кліренсу. В результаті вищевикладеного до другої половини вагітності рівень ТЗГ зростає вдвічі, що призводить до зв'язування з ТЗГ тиреоїдних гормонів і відповідно зниженню вільних фракцій гормонів ЩЗ. Транзиторне зниження рівня останніх викликає додаткову стимуляцію ЩЗ за принципом зворотного зв'язку, внаслідок цього вільні фракції  $T_4$  і  $T_3$  підтримуються на нормальному рівні, а рівень загальних  $T_4$  і  $T_3$  підвищений [85–86].

Крім того, з ранніх термінів вагітності відзначається підвищення потреби у йоді у зв'язку з його трансплацентарним перенесенням для синтезу тиреоїдних гормонів ЩЗ плода, а також поступово збільшується об'єм ниркового кровотоку та гломерулярної фільтрації, що призводить до зростання екскреції йоду із сечею. Підвищення потреби в йоді обумовлює додаткову стимуляцію ЩЗ вагітної жінки [89].

Отже, під час вагітності ЩЗ схильна до додаткової стимуляції. Тому для повноцінної фізіологічної адаптації ЩЗ у цей період необхідні достатнє забезпечення йодом та нормальна функціональна здатність самої залози. Хоча навіть за повністю збереженої функціональної здатності приблизно у 20 % вагітних відбувається збільшення об'єму ЩЗ [89–90].

Вагітність змінює метаболізм тиреоїдних гормонів за рахунок зростання ступеня зв'язування їх із білками крові, підвищення рівня хоріонічного гонадотропіну, недостатнього надходження йоду до ЩЗ матері, у зв'язку з підвищеною його екскрецією із сечею під час вагітності та споживанням йоду ФПК, а також підвищенням плацентарного дейодування тироксину (Т<sub>4</sub>). Зі свого боку навіть короточасне порушення функції ЩЗ у матері чинить негативний вплив на перебіг гестаційного процесу, розвиток плода та стан новонародженого [91–92].

Передбачається, що ступінь зміни йодного обміну та функціональної активності ЩЗ матері залежать від терміну вагітності та біогеохімічної місцевості проживання, наявності або відсутності екзогенного й ендogenousного дефіциту йоду [3; 12; 25]. Загальновідомо, що вагітність



істотно впливає на стан та функцію щитоподібної залози жінки, адже синтез тиреоїдних гормонів та потреба у йоді збільшуються вище ніж на 50 % у I триместрі вагітності. У подальшому це може призвести до гіпотиреозу в жінок із дефіцитом йоду, навіть серед жінок із нормальною функцією ЩЗ у I триместрі вагітності [91–92].

## РОЛЬ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ В ЖІНОК ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

З перших тижнів настання та впродовж усієї вагітності для забезпечення нормальної роботи ЩЗ, яка перебуває в умовах додаткової стимуляції, для повноцінного синтезу гормонів дуже важливим є надходження в організм адекватної кількості субстрату у вигляді йоду. Для нормального розвитку плода, насамперед на ранніх етапах, необхідний достатній рівень тиреоїдних гормонів. Водночас потреба в гормонах ЩЗ для повноцінного ембріогенезу у вагітної жінки збільшується на 30–50 % [1; 12; 27; 91–92]. Оскільки закладення та розвиток основних органів і систем плода відбувається в перші тижні гестації, то для забезпечення оптимальних умов для цього процесу не повинно бути йодного дефіциту в організмі перед настанням вагітності.

Наявність йодного дефіциту в прегравідарний період – причина функціонування ЩЗ із напруженням її резервних можливостей, тому за додаткової стимуляції під час вагітності компенсаторні механізми можуть бути недостатніми для забезпечення значного збільшення продукції тиреоїдних гормонів. У результаті гіперстимуляції щитоподібна залоза набуває патологічних змін, зумовлюючи формування зоба. З цим феноменом пов'язаний патогенез порушень психомоторного розвитку плода в умовах йодного дефіциту.

Спектр йододефіцитних станів:

1. Внутрішньоутробний період: викидні, мертвонародження, вроджені аномалії розвитку,

неврологічний кретинізм (розумова відсталість, глухота, косоокість), мікседематозний кретинізм (розумова відсталість, гіпотиреоз, карликовість, психомоторні порушення).

2. Період новонародженості: неонатальний гіпотиреоз.

3. Підлітковий період: порушення розумового та фізичного розвитку.

4. Дорослі: зоб та його ускладнення, гіпотиреоз.

Добова потреба у йоді під час вагітності, за даними ВООЗ (2005 р.), становить 250 мкг. Для запобігання дефіциту йоду використовують різні варіанти йодної профілактики, а найбільш ефективною та поширеною масовою (популяційною) йодною профілактикою є йодування харчової солі. У зв'язку з тим, що під час вагітності потреба у йоді значно збільшується і можуть розвиватися важкі йододефіцитні стани, жінки потребують призначення індивідуальної профілактики у вигляді препаратів йоду або вітамінно-мінеральних комплексів: 150 мкг на добу – на етапі планування вагітності, 250 мкг на добу – під час вагітності та у період грудного вигодовування [91–95].

Протипоказанням для проведення йодної профілактики в передбачуваний період і під час вагітності є тиреотоксикоз (хвороба Грейвса, Базедова хвороба). Жінки з АІТ та збереженою функцією ЩЗ вимагають динамічного спостереження функції ЩЗ під час вагітності.

Впливу вживання йоду на здоров'я матері та плода присвячена велика кількість досліджень. Установлено, наприклад, що поширеність синдрому дефіциту уваги з

гіперактивністю вища серед нащадків жінок, які проживають у йододефіцитних регіонах, ніж у разі достатнього вживання йоду (Vermiglio F. et al., 2015). Рівень інтелекту (за показником IQ) у дітей, які мешкають у регіонах зі значним йододефіцитом, у середньому на 12,45 бала нижчий, ніж у їх однолітків, які живуть у регіонах із достатнім вживанням цього мікроелемента (Korevaar T. et al., 2016) [41; 58].

У науковому дослідженні встановлено, що в регіонах із помірним йододефіцитом діти з медіаною йодурії  $> 100$  мкг/л мають значно вищий рівень інтелекту, ніж діти з аналогічним показником  $< 100$  мкг/л (Burns R. et al., 2013) [34; 92].

В іншому нещодавньому дослідженні було продемонстровано пряму асоціацію преконцепційного йодного статусу матері з рівнем коефіцієнта інтелекту дитини [124; 134].

Цей зв'язок зберігався і після стандартизації за кількома показниками, зокрема за IQ матері. Автори зробили висновок, що надзвичайно важливо розпочинати приймання йоду не під час вагітності, а ще на стадії її планування (Robinson S. M. et al., 2018) [92].

Корекція тиреоїдного статусу жінок фертильного віку необхідна ще на етапі прегравідарної підготовки за наявності субклінічного гіпотиреозу, неплідності та невиношування вагітності. Особливої уваги потребують пацієнтки з високим рівнем антитиреоїдних антитіл та гіперплазією щитоподібної залози, що є ризиком розвитку автоімунного тиреоїдиту, розвитку безплідності та виникнення в подальшому невиношування вагітності [27].

Скринінг пацієнок із порушеннями менструальної функції, безплідністю невстановленого генезу, наявністю автоімунних захворювань, невиношуванням вагітності повинен передбачати визначення вмісту ТТГ, Т<sub>4</sub>, Т<sub>3</sub> та антитіл до тиреоїдної пероксидази щитоподібної залози у плазмі крові.

## ЕМБРІОЛОГІЯ ТА ФІЗІОЛОГІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПЛОДА

Закладення ЩЗ відбувається на 3–4-му тижнях ембріогенезу. У той самий період із нервової пластинки розвивається ЦНС – починаються процеси дендритного та аксонального зростання, а також синаптогенез, нейрональна міграція та мієлінізація, які не можуть адекватно розвиватися без достатньої кількості тиреоїдних гормонів (табл. 2).

Щитоподібна залоза плода набуває здатності захоплювати йод лише з 10–12-го тижнів вагітності, а синтезувати і секретувати тиреоїдні гормони – лише з 15-го тижня. Таким чином, практично всю першу половину вагітності ЩЗ у плода ще не функціонує, а його розвиток повною мірою залежить від тиреоїдних гормонів вагітної [91–92].

*Таблиця 2* – Клінічні аспекти ролі тиреоїдних гормонів у дозріванні головного мозку людини

Тяжкий дефіцит йоду – неврологічний кретинізм (глухота, розумова відсталість, церебральний параліч та ін.)	Корекція дефіциту йоду до зачаття та на ранніх термінах гестації (I–II триместри)
Поєднаний материнський та фетальний гіпотиреоз – тяжке неврологічне ураження, яке нагадує неврологічний (йододефіцитний) кретинізм	Терміновий старт терапії левотироксином у ранньому неонатальному періоді

*Продовження таблиці 2*

<p>Уроджений гіпотиреоз – мікседематозний кретинізм (розумова відсталість, затримка фізичного та статевого розвитку)</p>	<p>Підтримка нормального рівня йоду в матері левотироксином під час вагітності та терміновий старт терапії левотироксином у ранньому неонатальному періоді</p>
<p>Материнська (гестаційна) гіпотироксинемія – зниження IQ у нащадків</p>	<p>Рання корекція материнської (гестаційної) гіпотироксинемії</p>
<p>Синдром резистентності до тиреоїдних гормонів (затримка розумового розвитку)</p>	<p>На сьогодні превентивні заходи відсутні (в перспективі – генотерапія)</p>
<p>Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, глухота, косоокість</p>	<p>Корекція дефіциту йоду до зачаття та на ранніх термінах гестації (I–II триместри)</p>
<p>Недоношеність – порушення розвитку центральної нервової системи, церебральний параліч</p>	<p>Постнатальна корекція транзиторної неонатальної гіпотироксинемії</p>

## **РОЗЛАДИ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ЗА ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, ЇХ ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**

На сьогодні рекомендовано оцінювати функцію щитоподібної залози усім жінкам, які звертаються із приводу порушень менструального циклу, неплідність та невиношування вагітності, а також планують вагітність, крім того, жінкам, які мали порушення функції щитоподібної залози, з діабетом I типу та іншими автоімунними захворюваннями [93]. Рекомендовано проведення скринінгу на наявність АТ-ТПО у жінок із клінічними ознаками гіпотиреозу на етапі планування вагітності, під час вагітності, у жінок зі спадковими захворюваннями щитоподібної залози та за наявності інших імунних захворювань. Під час виявлення підвищеного рівня АТ-ТПО без інших ознак автоімунного тиреоїдиту необхідна динамічна оцінка стану щитоподібної залози під час вагітності в кожному триместрі [94].

Згідно з міжнародними клінічними стандартами не рекомендується здійснювати тотальний скринінг рівня тиреоїдних гормонів у I триместрі вагітності. Визначення тиреотропного гормону проводять лише в групах ризику наявності патології щитоподібної залози. В Україні визначення рівня цього гормону може бути рекомендоване кожній вагітній у I триместрі вагітності або на момент першого звернення [95].

Гормони ЩЗ матері відіграють важливу роль упродовж усього гестаційного періоду. Вони стимулюють функцію жовтого тіла, що важливо для підтримки вагітності



на ранніх термінах. Хоріонічний гонадотропін, який виробляється під час вагітності, стимулює ЩЗ. Найточнішими й об'єктивними методами оцінювання функції плаценти та стану плода є визначення концентрації фетоплацентарних гормонів у крові вагітних, таких як ПЛ, естрадіол, ХГ [93].

Тиреоїдні гормони мають широкий спектр дії: контролюють лінійний ріст і диференціювання тканин; регулюють білковий, вуглеводний, жировий та енергетичний обміни; впливають на психіку, серцево-судинну, м'язову, імунну, кровотворну, кісткову й репродуктивну системи. Особливо значна їх роль у період внутрішньоутробного розвитку та ранньому неонатальному періоді. У період внутрішньоутробного життя під контролем тиреоїдних гормонів здійснюються процеси ембріогенезу, диференціюються та дозрівають практично всі органи й системи [90].

Гормони щитоподібної залози беруть участь у регуляції енергетичного гомеостазу, процесах диференціювання та росту, а також у регуляції імунної відповіді. Надзвичайно небезпечними є порушення тиреоїдного обміну під час вагітності, спричинені тривалою недостатчею надходження йоду в організм жінки, які викликають ослаблення як адаптаційних механізмів, так і анаболічних процесів у системі «мати – плацента – плід». Під час вагітності формується особлива система «плацента – щитоподібна залоза», в якій регуляція метаболізму тиреоїдних гормонів залежить як від стану фетоплацентарної системи, так і від характеру взаємозв'язку ЩЗ та фетоплацентарного комплексу.

Характер взаємозв'язків ЩЗ із ФПК чинить вплив на перебіг вагітності, росту плода та формування його власної гіпофізарно-тиреοїдної системи [91–93].

Велика кількість ускладнень гестації, пологів, перинатального періоду за гіпотиреозу пов'язана з високою частотою незадовільної компенсації захворювання. Згідно з даними різних авторів частота гестозу водночас досягає 30 %, фетоплацентарної дисфункції – 86 %, аномалії пологової діяльності – 30 %, загрози переривання – 60 %, зокрема передчасних пологів – 50 % .

## АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Автоімунний тиреоїдит може спричинити вагомі порушення як на етапі запліднення, так і під час самого перебігу вагітності та пологів, і є одним із чинників неплідності, викликає загрозу переривання вагітності на ранніх та пізніх термінах, ранній токсикоз, пізній гестоз, внутрішньоутробну гіпоксію плода, порушення пологової діяльності, мертвонароджуваність [49–50].

Причинами автоімунних тиреопатій у вагітних жінок найчастіше є хронічний АІТ та стан після резекції ЩЗ із приводу дифузного токсичного зоба і різних форм зоба [96].

Вплив системних і органоспецифічних порушень на процес виношування вагітності особливо добре простежується у вагітних з автоімунною патологією ЩЗ [97].

На думку деяких авторів (Bussen S. S., Steck T., 1997; Prummel M. F., Wiersinga W. M., 2004), антитіла до ЩЗ безпосередньо впливають на розвиток трофобласта, однак інші вважають їх дію опосередкованою внаслідок підвищеної активації Т-клітин та продукції Т-лімфоцитами токсичних цитокінів [17; 21; 28; 56; 97].

Автоімунний тиреоїдит проявляється лімфоїдною інфільтрацією тканини ЩЗ та виникає за рахунок активації автоімунних факторів. Основна клінічна ознака АІТ – щільна, збільшена або нормального розміру безболісна ЩЗ. У гіпертиреоїдній фазі можуть відзначатися ознаки легкого тиреотоксикозу. Однак у переважній більшості випадків АІТ є основною причиною спонтанного гіпотиреозу [97].

Фазність перебігу АІТ найбільш виражена за

післяпологового тиреоїдиту: через 2–4 місяці після пологів розвивається гіпертиреоїдна фаза, що нерідко супроводжується гіпогалактією; через 6–8 місяців відбувається розвиток транзиторного чи стійкого гіпотиреозу [43; 54; 67; 78; 95; 97].

За АІТ додаткова фізіологічна стимуляція ЩЗ, що відбувається під час вагітності, може не забезпечувати адекватного підвищення продукції тиреоїдних гормонів, необхідного для розвитку плода в першій половині вагітності. Таким чином, жінки з АІТ під час вагітності складають групи ризику з маніфестації гіпотиреозу та розвитку відносної гіпотироксинемії в плода [67; 78; 95].

Ускладнення вагітності за АІТ:

1. Невиношування вагітності: ризик спонтанного переривання вагітності на ранніх термінах значно вищий у жінок із підвищеним вмістом АТ-ТПО. Патогенез цього ускладнення, ймовірно, пов'язаний із тим, що антитиреоїдні антитіла є маркером генералізованої аутоімунної дисфункції, внаслідок якої і відбувається викидень.

2. Гіпотиреоз у плода: антитіла до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази вільно проникають через плаценту і можуть несприятливо впливати на ЩЗ плода.

3. Плацентарна недостатність та прееклампсія. Патогенні імунні комплекси беруть участь у формуванні плацентарної недостатності, а також можуть зумовлювати імунний механізм розвитку прееклампсії.

Вагітність за АІТ з нормальною функцією ЩЗ та з наявністю компенсованого гіпотиреозу не протипоказано. У передгравідарному періоді призначають препарати йоду добовою дозою 150 мкг за збереженої функції ЩЗ і не

призначають у разі гіпотиреозу. Рівень ТТГ під час планування вагітності не повинен перевищувати 2,5 мОД/л [98–99].

Особливу групу повинні складати жінки, в яких певні порушення гормональної функції ЩЗ існували ще до вагітності. У зв'язку зі значним зростанням тироксиназв'язувальних глобулінів рівні загального  $T_4$  і  $T_3$  значно зростають із перших тижнів вагітності та можуть збільшуватися в 1,5 раза від верхньої межі популяційної норми. Рівень вільного  $T_4$  може бути неправильно інтерпретований за рахунок інтерференції з високими рівнями тироксиназв'язувальних глобулінів. Під час вагітності позитивні рівні антитіл до ТПО і ТГ визначаються досить часто, причому ця частота зростає з віком вагітної і сягає 18 і 16,4 % відповідно у віці старше за 40 років [9; 11; 17; 60; 68]. Жінки з еутиреозом (10–20 %) у I триместрі мають позитивні АТ-ТПО або ТГ. З них у 16 % ТГ буде перевищувати 4 мМО/мл у III триместрі, а в 33–50 % розвивається післяпологовий тиреоїдит [98–99].

Автоімунітет щитоподібної залози означає наявність антитіл до тиропероксидази або тиреоглобулін, або рецепторних антитіл до тиреотропного гормону або їх поєднання, і він наявний у 18 % вагітних жінок. Антитіла до пероксидази щитоподібної залози спостерігають у 15–20 % жінок у першому триместрі вагітності. Однак наявність підвищеного рівня АТ-ТПО без інших ознак АІТ не завжди супроводжується розвитком гіпотиреозу, у зв'язку з цим необхідне динамічне оцінювання функції ЩЗ у кожному триместрі вагітності [56; 78; 99].

Антитіла до гормонів щитоподібної залози у

вагітних з її нормальним функціонуванням (тобто еутиреоїдний стан) були пов'язані з рядом ускладнень, включаючи викидень та розвиток передчасних пологів. На цей час широко досліджуються питання покращання результатів вагітності в цих пацієнток. Крім того, антитіла щитоподібної залози пов'язані з іншими неонатальними та материнськими ускладненнями. Усі ці асоціації вимагають підтвердження в більш широких проспективних дослідженнях, і їх патогенні механізми потрібно краще зрозуміти [98–100].

Клінічний перебіг автоімунних патологічних процесів, пов'язаних із вагітністю, нині відзначається атипівістю, мінімальною вираженістю симптомів і значним впливом на перебіг вагітності та розвиток плода, що переконливо свідчить про необхідність пошуку нових підходів до вирішення проблеми [101].

За АІТ додаткова фізіологічна стимуляція ЩЗ, що відбувається під час вагітності, може не забезпечувати адекватного підвищення продукції тиреоїдних гормонів, необхідних для розвитку плода в першій половині вагітності. Таким чином, жінки з АІТ під час вагітності складають групу ризику за маніфестацією гіпотиреозу, а також із розвитку відносної гіпотироксинемії в плода [102–103].

У сучасних закордонних публікаціях останнім часом широко висвітлені дані про зв'язок між автоімунними захворюваннями ЩЗ та невиношуванням вагітності, що доведено дослідженнями антитиреоїдних антитіл. У 31 % жінок із невиношуванням спостерігали появу антитиреоїдних антитіл. Більш висока частота

невиношування за АІТ є насамперед наслідком активації автоімунітету, а не порушенням функції ЩЗ [104].

Дослідження, яке проводили дослідники з Інституту метаболізму та системних досліджень, відділу клінічних випробувань Бірмінгема, Інституту прикладних досліджень у галузі охорони здоров'я та Центру досліджень викиднів у Бірмінгемському університеті, було опубліковано в *New England Journal of Medicine* та представлено на щорічній зустрічі Ендокринного товариства в Новому Орлеані, США у 2019 році [105; 137]. У ньому встановлено прямий зв'язок між наявністю антитіл до пероксидази щитоподібної залози та викиднем. У дизайні дослідження проведено аналіз випадків лікування левотироксином 940 жінок у 49 лікарнях Великобританії з нормальною функцією щитоподібної залози віком від 16 років до 41 року, які були позитивними щодо виявлення антитіл до пероксидази щитоподібної залози, мали викидні в анамнезі чи знижену фертильність та намагалися завагітніти спонтанно та за допомогою застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Підвищення рівня антитиреоїдних антитіл (АТ-ТПО та антитіла до ТГ) асоціюють із підвищеним ризиком спонтанних абортів та невиношуванням плода. Однак на сьогодні не існує достовірних досліджень, що доводять ефективність лікування таких жінок тироксином або іншими препаратами, а отже, скринінг усіх вагітних на наявність даних антитіл вважають недоцільним. Проте якщо відомо про наявність позитивних титрів антитіл у жінок із еутиреозом до вагітності, то контроль ТТГ у такій групі повинен проводитися частіше (до одного разу на чотири тижні в першій половині вагітності). Окремо

необхідно підкреслити, що лікування селеном не рекомендоване жодними настановами, навіть у жінок із позитивними антитиреоїдними антитілами. Більше того, відомо, що таке лікування може спричинити зростання ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу [104].

Доведено, що у вагітних з АІТ часто знижений функціонуючий тиреоїдний резерв, що виявляється розвитком субклінічного гіпотиреозу під час вагітності у 42 % жінок з автоімунними порушеннями. У жінок, які є носіями АТ-ТПО без порушення її функції, в разі настання вагітності зростає ризик розвитку гіпотиреозу (на 15 %) та відносної гестаційної гіпотироксинемії [105–106].

Відзначено, що порушення репродуктивної функції за автоімунного тиреоїдиту може бути обумовлено наявністю антифосфоліпідних антитіл, які можуть включатися в механізм спонтанного аборту [24–25; 106–107]. У пацієнтів із високим рівнем АТ-ТПО відзначають підвищену психоемоційну збудливість, подразливість, істеричність, рак грудей, передчасні пологи [24; 26–27; 107].

Загальновідомо, що вагітність істотно впливає на стан та функцію щитоподібної залози жінки, адже синтез тиреоїдних гормонів та потреба в йоді збільшуються більше ніж на 50 % в І триместрі вагітності. У подальшому це може призвести до гіпотиреозу в жінок із дефіцитом йоду, навіть серед жінок із нормальною функцією ЩЗ у І триместрі вагітності. Дисфункція ЩЗ у матері може спричинити спонтанний аборт, передчасні пологи, еклампсію та відшарування плаценти [25–26; 28; 96; 99; 104].

З автоімунним тиреоїдитом, субклінічним гіпотиреозом та ізольованою гіпотироксинемією пов'язана



ціла низка акушерських та неонатальних ускладнень. Акушерські ускладнення включають викидні, гестаційну гіпертензію, преєклампсію, гестаційний діабет, відшарування плаценти, передчасні пологи, більш часту потребу в кесаревому розтині, а неонатальні – перинатальну смертність, часту потребу в перебуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, оцінювання за шкалою Апгар < 3 балів, респіраторний дистрес-синдром, занадто малу чи занадто велику масу тіла під час народження [96; 99; 104]. Наприклад, мертвонародженість чи втрата плода фіксується за гіпотиреозу в 9 разів частіше, ніж за еутиреозу; гестаційна гіпертензія / преєклампсія та відшарування плаценти – втричі частіше. Крім того, в народженого потомства від матері з нелікованим гіпотиреозом, спричиненим аутоімунним тиреоїдитом, можливі негативні нейропсихологічні наслідки, наприклад синдром дефіциту уваги з гіперактивністю чи більш низький коефіцієнт інтелекту [106–108].

Метааналіз 14 досліджень, що охопив 2 573 жінки, показав, що в підгрупі з недостатньою функцією ЩЗ на тлі аутоімунного тиреоїдиту спостерігається достовірно більша кількість випадків втрати вагітності (відношення ризиків (ВР) 1,93; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,40–2,64;  $p < 0,0001$ ), передчасних пологів до 37-го тижня гестації (ВР 1,30; 95 % ДІ 1,05–1,60;  $p = 0,015$ ), відшарування плаценти (ВР 2,16; 95 % ДІ 1,15–4,06;  $p = 0,017$ ) тощо [27].

Ризик мимовільного переривання вагітності на ранніх термінах у жінок з АТ-ТПО підвищується у 2–4 рази порівняно з жінками без АТ-ТПО. Жінки, які є носіями АТ-ТПО, становлять групу ризику ранніх репродуктивних

втрат і потребують спеціального нагляду ще на етапі планування вагітності. Найбільший ризик мимовільного переривання вагітності в першому триместрі в подальшому у жінок, які мають в анамнезі звичне невиношування (два мимовільних викидні та більше), цей ризик збільшується зі зростанням терміну вагітності [28–29; 109].

Під час вагітності наявність АТ-ТПО є одним із факторів ризику розвитку гіпотиреозу та відносної недостатності гормонів щитоподібної залози в плода [28; 96; 103]. Дослідження інших авторів із вивчення розвитку ускладнень під час вагітності на тлі компенсованого гіпотиреозу показали, що в разі адекватної компенсації під час вагітності ризик розвитку ускладнень є мінімальним. За маніфестного гіпотиреозу матерів велика ймовірність розвитку вад у плода [28; 96; 106–109].

Проспективне обсерваційне дослідження дозволило встановити, що значний субклінічний гіпотиреоз (ТТГ 5,22–10,00 мОД/л) збільшує ризик викидня в 3,4 раза, наявність антитіл до тиреопероксидази – у 2,71 раза, а поєднання цих двох станів – у 9,56 раза (Liu H. et al., 2014). Якщо антитіла відсутні, різні значення ТТГ у межах норми не впливають на наслідки вагітності [29–30; 110–112].

Щодо несприятливих наслідків ізольованої гіпотироксинемії, метааналіз шести досліджень за участі 760 жінок із цим станом та 33 473 жінок з еутиреозом виявив достовірно більшу частоту відшарувань плаценти (ВР 2,30; 95 % ДІ 1,10–4,80;  $p = 0,026$ ) (Chan S., Voelaert K., 2015) [73; 115–116].

У новонароджених від матерів із патологією ЩЗ можливий розвиток перинатальної енцефалопатії, анемії,

гіпотрофії, частіше відбувається ураження центральної нервової системи – гідроцефалія, мікроцефалія, функціональні порушення ендокринної системи – уроджені гіпотиреоз, тиреотоксикоз [117–118].

Гормони ЩЗ впливають на ріст і процеси остеогенезу, формування ЦНС плода. Фетоплацентарний бар'єр є відносно прохідним для гормонів ЩЗ і ТТГ матері, саме дисбаланс ТТГ матері під час вагітності призводить до порушення психоневрологічного розвитку дітей. Крім того, активність фетальної залози плода залежить від надходження йоду з материнського організму [119–121].

Йод, антитіла до тканини ЩЗ, тиреотропін легко проникають через плаценту. Новонароджені від матерів із захворюваннями ЩЗ складають групу високого ризику з перинатальної захворюваності, серед них превалюють недоношені, незрілі діти, часто спостерігаються вади розвитку. За вагітності значно частіше спостерігається збільшення секреції трийодтироніну. Забезпечення йодом плода відбувається виключно за рахунок материнського організму. Дефіцит йоду викликає гіпертрофію клітин ЩЗ матері та плода, що вважається компенсаторною реакцією, спрямованою на підтримку гомеостазу тиреоїдних гормонів в організмі [122–124].

Багато досліджень також підтвердили зв'язок ізольованої гіпотироксинемії з нижчим IQ, затримкою мовного розвитку, низькою швидкістю реакції, зростанням ризику аутизму, більшою частотою шизофренії та синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю. Однак асоціація рівня тироксину з нейропсихологічним розвитком не є лінійною: як низькі, так і високі концентрації цього гормону здатні

спричиняти низький коефіцієнт інтелекту дитини та малий об'єм сірої речовини мозку за даними магнітно-резонансної томографії (Korevaar T. I. et al., 2016) [91; 101; 125; 128].

Отже, найбільш несприятливі наслідки вагітності (викидні, передчасні пологи) спостерігаються в разі ТТГ > 4 мОД/л та/або наявності антитіл до тиреопеоксидази, а низький рівень тироксину пов'язаний із нейроінтелектуальними розладами потомства [129].

Було опубліковано декілька наукових праць стосовно зниження інтелекту дітей, народжених від матерів із гіпотиреозом. Багато досліджень присвячено вивченню впливу тиреоїдного статусу жінки на вагітність та плід, однак деякі аспекти лікування патології ЩЗ під час вагітності залишаються дискусійними й досі. Нелікований гіпотиреоз під час вагітності асоціюється із порушенням розвитку мозку в плоді та подальшими інтелектуальними змінами в новонародженого. Водночас простежується дефіцит росту та маси плода, невиношування вагітності, у вагітних можуть виникати гестаційна гіпертензія та преєклампсія.

Вагітність змінює метаболізм тиреоїдних гормонів за рахунок зростання ступеня зв'язування їх із білками крові, підвищення рівня хоріонічного гонадотропіну, недостатнього надходження йоду до ЩЗ матері, у зв'язку з підвищеною його екскрецією із сечею під час вагітності та споживанням йоду ФПК, а також підвищенням плацентарного дейодування тироксину. Зі свого боку навіть короточасне порушення функції ЩЗ у матері чинить негативний вплив на перебіг гестаційного процесу, розвиток плода та стан новонародженого [94; 109].

## ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Переваги проведення загального скринінгу порушень щитоподібної залози під час вагітності на цей час не доведено. Ендокринологічна асоціація США рекомендує скринінг цієї патології в пацієнок із груп ризику, до яких належать жінки:

- 1) з порушеннями функції ЩЗ, післяпологовим тиреоїдитом та операціями на ЩЗ в анамнезі;
- 2) сімейним анамнезом захворювань ЩЗ;
- 3) зобом;
- 4) антитілами до ЩЗ;
- 5) симптомами чи клінічними проявами тиреотоксикозу або гіпотиреозу;
- 6) цукровим діабетом 1-го типу;
- 7) аутоімунними захворюваннями;
- 8) безплідністю, виявленою в межах програми обстеження жінок із безплідністю;
- 9) попереднім опроміненням шиї та голови.

Діагностика захворювань ЩЗ ґрунтується на клінічній картині, даних об'єктивного дослідження (пальпація ЩЗ), визначенні гормонального статусу (ТТГ, Т<sub>4</sub> (вільний), АТ-ТПО), УЗД ЩЗ. У той самий час критерії діагностики захворювань ЩЗ під час вагітності відрізняються від загальноприйнятих:

- 1) рівень ТТГ у першій половині вагітності в нормі знижений у 20–30 % жінок;

2) діапазон рівня ТТГ у першому триместрі гестації становить 0,1–2,5 мОД/л, у другому триместрі – 0,2–3,0 мОД/л, і третьому триместрі – 0,3–3,0 мОД/л;

3) зміст загальних фракцій  $T_4$  і  $T_3$  у нормі завжди підвищено (приблизно у 1,5 раза), тому його визначення під час вагітності малоінформативно;

4) у третьому триместрі вагітності часто виявляється низьконормальний або прикордонно знижений рівень  $T_4$  (вільний) за нормального ТТГ.

Базовим показником контролю функції ЩЗ є ТТГ. Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації з діагностики та лікування хвороб ЩЗ під час вагітності та в післяпологовому періоді (2017), якщо можливо, необхідно встановлювати триместр-специфічні референтні значення сироваткового ТТГ, базуючись на показниках локальних популяцій вагітних жінок без встановленого діагнозу хвороби ЩЗ та антитіл до тиреопероксидази з оптимальним рівнем вживання йоду (Alexander E. K. et al., 2017) [116; 123]. Така рекомендація ґрунтується на залежності гормонального фону від расової та етнічної належності. Якщо встановлення локальних норм неможливе, необхідно відняти 0,5 мОД/л від верхнього порогового значення в разі використання зазначеної лабораторної методики для невагітних жінок (зазвичай 0,5–4,0 мОД/л). Цих референтних значень варто дотримуватися, починаючи з кінця першого триместру (7–12 тиж.), з поступовим поверненням до діапазону норми для невагітних жінок у 2–3-му триместрах [122].

У період вагітності материнський гіпотиреоз визначають як концентрацію ТТГ, що перевищує верхню

межу норми специфічного для вагітних контрольного діапазону. Сучасні рекомендації радять використовувати для діагностики лише ТТГ, а не показники гормонів ЩЗ [123].

Для контролю популяційного здоров'я велике значення мають скринінгові стратегії, тобто виявлення захворювання в осіб без симптомів / ознак патологічного стану. Однак надмірне захоплення скринінгом має свої недоліки, серед яких – гіпердіагностика, підвищена тривожність пацієнтів, призначення зайвих подальших обстежень [41; 72; 93; 124].

В Україні визначення ТТГ може бути рекомендоване кожній вагітній у I триместрі вагітності або на момент першого звернення. Особливу групу повинні складати жінки, в яких певні порушення гормональної функції ЩЗ існували ще до вагітності [2; 4; 96; 125].

Підвищення рівня антитиреоїдних антитіл (АТ-ТПО та антитіла до ТГ) асоціюють із підвищеним ризиком спонтанних абортів та невиношуванням плода [10; 43–44; 125–126].

Згідно з останніми консенсусами гіпотиреоз діагностують, якщо рівень ТТГ перевищує 2,5 мкМО/мл та знижений рівень вільного  $T_4$ , або якщо рівень ТТГ перевищує 10 мкМО/мл незалежно від рівня вільного  $T_4$ . Проміжні стани (ТТГ 2,5–10 мкМО/мл та вільний  $T_4$  у межах норми) оцінюють як субклінічний гіпотиреоз [127–128].

Особливості роботи ЩЗ під час вагітності обумовлені декількома основними факторами: збільшенням ниркової екскреції йоду майже в 1,5 раза; збільшенням рівня

тиреоглобуліну майже у 2,5 раза під впливом естрогенів; зростанням синтезу тиреоїдних гормонів більше ніж удвічі, а також тиреотропною дією хоріонічного гонадотропіну. Остання пояснюється декількома особливостями: подібністю молекул цих гормонів, високою подібністю самих рецепторів, а також самостійним впливом ХГ на рецептори тиреотропного гормону. Рівень ТТГ значно знижується під впливом плацентарного ХГ, не перевищуючи 2,5 мкМО/мл у I триместрі вагітності [129–132].

Концентрація вільних трийодтироніну і тироксину знижується в другій половині вагітності, під час пологів вона в середньому на 10–15 % нижча, ніж у загальній популяції. Зважаючи на значні зміни, що відбуваються у ЩЗ з настанням вагітності, результати лабораторних аналізів здорових вагітних і невагітних можуть значно різнитися. Саме тому виникла потреба в специфічних нормах не лише для всього цього періоду, а й кожного триместру окремо. Звичайно, найбільше це стосується ТТГ та вільного Т<sub>4</sub> як найбільш поширених тестів. Упродовж вагітності рівень ТГ збільшується, а альбуміну зменшується, що може значно впливати на загальні рівні тиреоїдних гормонів.

У середньому нормальні значення ТТГ знижуються на 0,1–0,4 мкМО/мл для нижньої межі норми та на 1,0 мкМО/мл для верхньої та можуть варіювати в різних лабораторіях. Однак якщо лабораторія не встановила власні норми, необхідно застосовувати такі: I триместр вагітності – 0,1–2,5 мкМО/мл; II триместр – 0,2–3,0 мкМО/мл; III триместр – 0,3–3,0 мкМО/мл. Не беручи до уваги вплив порушення функції ЩЗ на вагітність, усі наявні на сьогодні



міжнародні настанови не рекомендують здійснювати тотальний скринінг рівня тиреоїдних гормонів у I триместрі вагітності [133].

Визначення ТТГ проводять лише в групах ризику патології ЩЗ, а саме: за наявності анамнезу патології ЩЗ або хірургічного втручання на ЩЗ, у жінок, старших за 30 років, за наявності зоба або симптомів патології ЩЗ, позитивних антитіл до тиреопероксидази, у хворих на цукровий діабет 1-го типу або на інші аутоімунні захворювання, з анамнезом невиношування вагітності або передчасних пологів, анамнезом опромінення ділянки голови та шиї, сімейним анамнезом патології ЩЗ, за ожиріння 3-го ступеня та вище (індекс маси тіла (ІМТ)  $> 40 \text{ кг/м}^2$ ), під час лікування препаратами аміодарону чи літію, нещодавнього призначення йодованого радіологічного контрасту, в разі безплідності, проживання в регіоні з вираженим йодним дефіцитом. Необхідно зауважити, що до цієї групи ризику, на наш погляд, відносять переважну більшість вагітних в Україні та можуть лише заплутати акушерів-гінекологів. Тому визначення ТТГ в Україні може бути рекомендоване кожній вагітній у I триместрі вагітності або на момент першого звернення [120].

## ГІПОТИРЕОЗ І ВАГІТНІСТЬ

Субклінічний гіпотиреоз – підвищення рівня ТТГ за нормального рівня вільного Т<sub>4</sub>. Маніфестний гіпотиреоз – поєднання підвищення рівня ТТГ та зниження рівня вільного Т<sub>4</sub>. Поширеність гіпотиреозу серед вагітних становить близько 2 %. Некомпенсований гіпотиреоз є причиною зниженої овуляції, порушень менструальної функції та жіночої безплідності [88; 99–100; 104].

Клінічно гіпотиреоз проявляється зниженням працездатності, млявістю, головними болями, сонливістю, апатією, сухістю шкіри, випаданням волосся, зниженням частоти серцевих скорочень тощо.

Гіпотиреоз у вагітних несприятливо впливає на розвиток нервової системи плода (порушуються процеси мієлінізації в ЦНС), що призводить до розвитку уродженого кретинізму [104–105; 107; 127–128].

Ускладнення вагітності та пологів за гіпотиреозу:

- 1) невиношування вагітності (35–50 %);
- 2) гіпертензія, прееклампсія;
- 3) відшарування нормально розміщеної плаценти;
- 4) низька маса плода під час народження;
- 5) внутрішньоутробна загибель плода;
- 6) вади розвитку плода, зокрема структурні хромосомні аберації;
- 7) аномалії пологової діяльності (стійка слабкість пологової діяльності);
- 8) післяпологова кровотеча.

Під час планування вагітності необхідна корекція функції ЩЗ призначенням замісної терапії. Компенсований

гіпотиреоз не є протипоказанням для планування вагітності. Оптимальний рівень ТТГ для настання вагітності в жінки з гіпотиреозом становить 0,4–2,0 мОД/л. Замісна терапія полягає в призначенні препарату левотироксину, доза якого може становити 1,6–1,8 мкг/кг/добу. За гіпотиреозу в перегравідарному періоді препарати йоду не призначають [108–109; 136].

На 4–8-му тижнях вагітності дозу левотироксину необхідно збільшити на 30–50 %. Контроль рівня ТТГ та Т<sub>4</sub> (вільного) проводять кожні 8 тижнів. Адекватній замісній терапії відповідає підтримка ТТГ на нижній межі норми (але не вище ніж 2,0 мОД/л) і високономральні показники Т<sub>4</sub> (вільного) [108–109; 136–137].

Розродження проводять через природні пологові шляхи на тлі повної компенсації захворювання, кесарів розтин виконують лише за акушерськими показаннями. У послідовому та ранньому післяпологовому періодах необхідна профілактика гіпотонічної кровотечі [108–109; 136–137].

У разі виявлення гіпотиреозу вперше під час вагітності замісну терапію проводять левотироксином у повній дозі без титрації по 2,0–2,3 мкг/кг/добу з подальшим контролем Т<sub>4</sub> (вільного) та ТТГ кожні 4–8 тижнів, причому за високого початкового рівня ТТГ він може не нормалізуватися і до кінця вагітності [137].

Якщо в першому триместрі рівень ТТГ перевищує 2,5 мОД/л, то показано проведення терапії левотироксином. Під час вагітності призначають препарати йоду дозою 200–250 мкг/добу для забезпечення синтезу тиреоїдних гормонів ЩЗ плода, які активно синтезуються до 12–14-го тижнів

вагітності. Після пологів доза левотироксину знижується до нормального рівня замісної терапії (1,6–1,8 мкг/кг/добу) з обов'язковим динамічним дослідженням рівнів ТТГ та Т<sub>4</sub> (вільного) [108–109; 111; 137–138].

Вагітність часто є провокувальним чинником розвитку патології щитоподібної залози, насамперед еутиреоїдного зоба. Це пов'язано з тим, що під час вагітності естрогени активують синтез тироксина зв'язувального глобуліну в печінці, внаслідок цього зростає загальна концентрація тиреоїдних гормонів у крові, тоді як вміст вільних форм не змінюється. У результаті посиленого зв'язування тиреоїдних гормонів білками, конверсії та активації Т<sub>4</sub> у плаценті виникає відносна гормональна недостатність та йододефіцит, втрата йоду із сечею, що спричинює гіпотиреоз [139].

Отже, корекція тиреоїдного статусу в жінок фертильного віку необхідна ще перед плануванням вагітності за наявності субклінічного гіпотиреозу, безплідності та невиношування вагітності. Особливої уваги потребують пацієнтки з високим рівнем антитиреоїдних антитіл та збільшеним розміром щитоподібної залози, що є ризиком розвитку безплідності та невиношування вагітності. Проведення скринінгу пацієнток із різними порушеннями менструального циклу та безплідністю нез'ясованого генезу, невиношуванням вагітності, наявністю аутоімунних захворювань повинне містити визначення в плазмі крові вмісту ТТГ, вільного Т<sub>4</sub> і антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) [27; 31; 57; 138].

Систематичний огляд R. Vissenberg et al. (2012) показав, що лікування гіпотиреозу левотироксином

дозволило зменшити кількість викиднів та передчасних пологів. Це було підтверджено і в дослідженні S. Nazarou et al. (2017) [112], в якому взяли участь жінки з автоімунними захворюваннями ЩЗ. Найкращі результати були одержані для вагітних із рівнем ТТГ < 4,0 мОД/л. S. Maraka et al. (2017) [63; 85; 107–108] показали, що інтенсифікація режиму приймання левотироксину під контролем рівня ТТГ супроводжується зменшенням кількості випадків переривання вагітності. Це підтверджує потребу не лише в своєчасному початку лікування, а й в адаптації терапії під потреби кожної конкретної пацієнтки [138].

Проведено дослідження впливу левотироксину на покращання рівня живонароджуваності в період із 2011 р. до 2017 р., впродовж цього дослідження 470 жінок щодня отримували по 50 мг левотироксину, а 470 жінок – плацебо. Учасники почали приймати ліки ще до зачаття і продовжували до кінця вагітності. Результати в обох групах не відрізнялися: 266 із 470 (56,6 %) жінок, які отримували левотироксин, і 274 з 470 (58,3 %) жінок, які отримували плацебо, завагітніли; 176 жінок (37,4 %), які приймали левотироксин, і 178 (37,9 %), які приймали плацебо, народили живих дітей. Результат дослідження довів, що антитіла до тиреоїдної пероксидази виявляються в крові приблизно в однієї з 10 жінок, які мають нормальну функцію щитоподібної залози, і вони пов'язані з підвищеним ризиком викидня і передчасних пологів. Лікування левотироксином, розпочате ще до вагітності у жінок із нормальною функцією щитоподібної залози та антитілами до пероксидази щитоподібної залози, в яких у

минулому мав місце викидень або безплідність, не покращує народження, що нівелювало результати проведених попередніх досліджень. Лікування левотироксином є дискутабельним, тестування на наявність антитіл до пероксидази щитоподібної залози може бути інформативним щодо прогресування захворювання щитоподібної залози (Sieiro Netto L. et al., 2004) [26].

Проведене дослідження доводить, що лікування левотироксином не покращує результати вагітності і може лише породжувати тривогу пацієнтів та зайві матеріальні витрати. Авторський колектив сподівається на перегляд національних та міжнародних рекомендацій щодо рутинного тестування на антитіла до пероксидази щитоподібної залози в популяціях підвищеного ризику, таких як жінки з викиднем та зниженою фертильністю. Отже, застосування левотироксину під час вагітності не дозволяє уникнути всіх негативних наслідків. У дослідженні CATS порівнювали коефіцієнт інтелекту дітей віком 3,2 року, народжених від матерів із лікуванням за допомогою левотироксину та нелікованим гіпотиреозом. Достовірної відмінності виявлено не було (Lazarus J. H., 2012) [72]. В. М. Casey et al. (2017) провели аналогічне дослідження, проаналізувавши дані дітей віком 5 років, і також не виявили жодної відмінності в моторній, мовній та когнітивній функціях. Одержані результати можна пояснити призначенням занадто високих доз левотироксину або пізнім початком лікування (на 16–20-му тижнях вагітності). У зв'язку з цим професор Kris Poppe (Poppe K. et al., 2013) [25; 66; 115] зробили висновок, що в пацієток із субклінічним гіпотиреозом та автоімунним тиреоїдитом

терапія левотироксином істотно зменшує кількість викиднів та передчасних пологів, особливо в разі ТТГ > 4,0 мОД/л та наявності антитіл до тиреопероксидази, однак варто вчасно розпочинати терапію й уникати надмірного лікування [23; 35–37; 115; 137].

Велика кількість ускладнень гестації, пологів, перинатального періоду за гіпотиреозу пов'язана з високою частотою недостатньої компенсації захворювання. Згідно з даними різних авторів частота гестозу водночас досягає 30 %, фетоплацентарної дисфункції – 86 %, аномалії пологової діяльності – 30 %, загрози переривання – 60 %, зокрема передчасних пологів – 50 % [38–39; 41; 116; 134].

У рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації з діагностики та лікування хвороб ЩЗ під час вагітності та в післяпологовому періоді (2017) зазначено, що в більшості регіонів світу вагітним жінкам або жінкам, які планують вагітність, необхідно приймати 150 мкг йоду у формі калію йодиду щоденно [116]. Оптимальним часом початку приймання йоду є 3 місяці до планованої вагітності.

У щоденній практиці лікар зазвичай спостерігає три типові ситуації: вагітність у поєднанні з лікованим раніше гіпотиреозом, зокрема субклінічним; вагітність із нещодавно виявленим гіпотиреозом; вагітність із встановленим гіпотиреозом, що потребує лікування. Американська тиреоїдна асоціація надає чіткі рекомендації щодо ведення таких пацієнок. Для лікування вагітних на сьогодні рекомендується лише пероральний левотироксин; не потрібно застосовувати препарати трийодтироніну [116; 123; 131].

Жінкам із встановленим діагнозом гіпотиреозу, які

лікуються та планують вагітність, необхідно до зачаття визначити рівень ТТГ та скоригувати дозу левотироксину до досягнення ТТГ від нижньої межі норми до 2,5 мОД/л. Вагітним із нещодавно виявленим маніфестним гіпотиреозом необхідно приймати левотироксин дозою 2,33 мг/кг/добу в разі ТТГ > 10 мОД/л або 1,42 мг/кг/добу в разі ТТГ 4,2–10 мОД/л (Abalovich M. et al., 2013) [118].

За вперше виявленого субклінічного гіпотиреозу та ТТГ > 2,5 мОД/л вагітним показане визначення антитіл до тиреопероксидази. Вагітні з установленим гіпотиреозом, які лікувалися раніше, зазвичай потребують збільшення дози левотироксину на 20–30 %, яке можуть провести самостійно, негайно повідомивши про це лікареві. Жінкам із явним чи субклінічним гіпотиреозом та особам, які належать до групи ризику гіпотиреозу (з антитілами до тканин ЩЗ, після гемітиреоїдектомії або лікування радіоактивним йодом), рекомендується визначати сироватковий ТТГ кожні 4 тижнів до середини гестації та щонайменше один раз упродовж 30 тижнів гестації [118; 121; 131].

Що стосується післяпологового періоду, в цей час необхідно зменшити дозу левотироксину до преконцепційного рівня та провести визначення ТТГ приблизно через 6 тижнів після пологів. Загалом кажучи, лікарська тактика залежить від наявності антитіл до тиреопероксидази та рівня ТТГ [2; 19; 132].

Велике значення мають скринінгові стратегії, тобто виявлення захворювання в осіб без симптомів / ознак патологічного стану. Однак надмірне захоплення скринінгом має свої недоліки, серед яких –



гіпердіагностика, підвищена тривожність пацієнтів, призначення зайвих подальших обстежень чи лікування. На сьогодні не існує доказів за чи проти загального скринінгу відхилень ТТГ на ранніх стадіях вагітності або в преконцепційному періоді (крім жінок, які використовують репродуктивні технології). Загальний скринінг для виявлення низьких концентрацій вільного тироксину також не рекомендується [140–141].

У разі підтвердження вагітності аналіз на ТТГ необхідно рекомендувати жінкам із факторами ризику хвороб ЩЗ, як анамнез гіпо- чи гіпертиреозу; ознаки дисфункції ЩЗ; наявність антитиреоїдних антитіл чи зоба; анамнез опромінення голови чи ший, хірургічних втручань на ЩЗ; вік –  $> 30$  років; наявність цукрового діабету 1-го типу чи інших аутоімунних хвороб; викидні, передчасні пологи, неплідність в анамнезі;  $\geq 2$  вагітностей в анамнезі; сімейний анамнез хвороб ЩЗ чи аутоімунних патологій; морбідне ожиріння (індекс маси тіла  $> 40$  кг/м<sup>2</sup>); застосування аміодарону, літію, йодовмісних контрастних препаратів; проживання в регіоні з помірним /тяжким йододефіцитом [118; 121; 137; 140].

У вагітних під впливом плацентарного хоріонічного гонадотропіну рівень тиреотропного гормону значно знижується – на 0,1–0,4 мкМО/мл для нижньої межі норми та на 1,0 мкМО/мл для верхньої в I триместрі вагітності. У зв'язку зі значним зростанням тироксинозв'язувальних глобулінів рівні загального тироксину та трийодтироніну істотно підвищуються з перших тижнів вагітності і можуть збільшуватися в 1,5 рази. Концентрація вільних трийодтироніну і тироксину знижується в другій половині

вагітності, під час пологів вона в середньому на 10–15 % нижча, ніж у загальній популяції. Часто за вагітності визначають позитивні рівні антитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну [118; 121].

Гіпотиреоз виникає приблизно в 0,5 % вагітних, а основною його причиною є аутоімунний тиреоїдит (тиреоїдит Хашимото). Зважаючи на те, що гіпотиреоз асоціюють зі значно підвищеними ризиками впродовж вагітності (спонтанне переривання вагітності до 60 % випадків) та зниженням нейрокогнітивного розвитку плода, рання діагностика і початок лікування є вирішальними та необхідними. Препаратом вибору для лікування гіпотиреозу є левотироксин, а метою – нормалізація ТТГ до значень, що відповідають нормі в кожному триместрі вагітності. Інші препарати не мають підґрунтя для використання. Для пацієток, які вже отримували лікування з приводу гіпотиреозу до настання вагітності, доза тироксину повинна поступово збільшуватися на 20–50 %, починаючи з перших 4–6-го тижнів гестації і до 16–20-го тижнів, після цього вона зазвичай стабілізується [118; 142].

В одному з досліджень була доведена ефективність збільшення дози тироксину на 30 % одразу після підтвердження настання вагітності. Контроль рівня ТТГ необхідно здійснювати кожні чотири тижні в першій половині вагітності та принаймні один раз між 26-м та 32-м тижнями [118; 121; 140]. Після пологів доза тироксину може бути зменшена до попередньої, а контроль рівня ТТГ виконаний через шість тижнів. Дані щодо необхідності лікування препаратами тироксину субклінічного гіпотиреозу різняться та залежать від наявності тиреоїдних

антитіл. Згідно з останніми консенсусами лікування потребують лише жінки з позитивними антитілами до ЩЗ, інших вагітних із субклінічним гіпотиреозом необхідно спостерігати під час вагітності.

## ТИРЕОТОКСИКОЗ І ВАГІТНІСТЬ

*Тиреотоксикоз* – це стан, який виникає за підвищеної продукції гормонів ЩЗ. Серед усіх причин тиреотоксикозу 90 % становлять дифузний токсичний зоб та тиреотоксична аденома. Серед інших причин – багатовузловий токсичний зоб, міхуровий занос, хоріокарцинома, тератома яєчника, а також використання препаратів йоду з лікувальною та діагностичною метою.

Гестаційний гіпертиреоз визначається як транзиторний гіпертиреоз, що характеризується підвищенням рівня вільного T<sub>4</sub> та зниженням рівня ТТГ на тлі відсутності маркерів автоімунного захворювання (тобто антитіл до рецепторів ТТГ), обмежується лише I триместром вагітності та обумовлений підвищеною концентрацією ХГ [9; 24; 46–47; 67; 87]. Може супроводжуватися вираженою нудотою та блюванням із втратою більше ніж 5 % ваги та кетонурією. Для диференціальної діагностики цих найпоширеніших причин гіпертиреозу використовують дані анамнезу, клінічної картини, огляду та найбільш чутливий маркер – рівень антитіл до рецепторів ТТГ. Правильне встановлення діагнозу в цьому разі є дуже важливим, адже гестаційний гіпертиреоз не потребує призначення антитиреоїдних препаратів, а гормональний рівень стабілізується самостійно до 14–18-го тижнів гестації. Лікування полягає в корекції водно-електролітних порушень і симптоматичній терапії за наявності блювання вагітних. Антитиреоїдні препарати можна призначати коротким курсом лише в тяжких випадках, коли встановлення діагнозу є сумнівним

[26; 46–47; 137; 140].

Некомпенсований тиреотоксикоз під час вагітності розвивається рідко. Його поширеність становить 1–2 випадки на 1 000 вагітностей. Практично всі випадки тиреотоксикозу у вагітних жінок пов'язані з хворобою Грейвса (дифузним токсичним зобом) – системним автоімунним захворюванням, що розвивається внаслідок вироблення антитіл до рецепторів ТТГ, що клінічно проявляється розвитком синдрому тиреотоксикозу в поєднанні з екстратиреоїдною патологією (ендокринна офтальмопатія, претибіальна мікседема, акропатія) [9; 26; 46–47; 137; 140].

У той самий час розвиток тиреотоксикозу можливий за вузлового та багатовузлового токсичного зобу та патології ЩЗ, що супроводжується тиреотоксикозом, міхурового заносу та хоріокарциноми (характерно значне підвищення рівня ХГЛ), тератом яєчника.

Клінічна картина захворювання складається із збільшення ЩЗ, симптомів тиреотоксикозу (втрата ваги, слабкість, дратівливість, пітливість, тремор, тахікардія, підвищення артеріального тиску, субфебрилітет), очної симптоматики. У деяких випадках клінічні прояви нагадують суб'єктивні ознаки самої вагітності. Характерними ознаками гестаційного тиреотоксикозу є:

- тахікардія, загальна слабкість, емоційна лабільність;
- рівень ТТГ не менше ніж 0,1–0,4 мОД/л;
- відсутні антитіла до тиреоглобуліну та ознаки автоімунної офтальмопатії.

Діагностика тиреотоксикозу в період вагітності базується на комплексі клінічних даних та результатів

лабораторно-інструментального дослідження ЩЗ:

1) визначення ТТГ, Т<sub>4</sub> (вільного) та Т<sub>3</sub> (вільного), антитіл до рецептора ТТГ;

2) УЗД;

3) пункційна біопсія.

Під час вагітності необхідно проводити диференціальну діагностику тиреотоксикозу та транзиторного гестаційного гіпертиреозу, який може розвиватися в першому триместрі, не потребує будь-якого лікування та самостійно проходить зі збільшенням терміну вагітності [9; 47; 140].

На етапі підбору ефективної дози медикаментозного лікування досягнення компенсації функції ЩЗ необхідна контрацепція. Під час планування вагітності проводять корекцію функції ЩЗ, яка здійснюється призначенням тиреостатичних препаратів або радикальним хірургічним лікуванням (тотальна тиреоїдектомія) з подальшою замісною терапією левотироксином або курсом радіоїодтерапії. Після лікування радіоактивним йодом планувати вагітність потрібно не раніше як за 12 місяців. Тактика лікування пацієнок після тотальної тиреоїдектомії відповідає алгоритму лікування гіпотиреозу.

Ускладнення некомпенсованого тиреотоксикозу під час вагітності (рис. 1):

1. Для матері:

- артеріальна гіпертензія;
- прееклампсія;
- відшарування плаценти;
- передчасні пологи;
- спонтанний аборт;

- анемія;
  - серцева недостатність;
  - тиреотоксичний криз.
2. Для плода:
- затримка росту;
  - антенатальна загибель;
  - вади розвитку;
  - фетальний та неонатальний тиреотоксикоз;
  - фетальний гіпотиреоз.

***Потенційні материнські та плодові ускладнення при неконтрольованому гіпертиреозі***

<b>Материнські</b>	<b>Плодові</b>
Преєклампсія	Гіпертиреоз
Передчасні пологи	Неонатальний гіпертиреоз
Порушення функції серцево-судинної системи	Затримка внутрішньоутробного розвитку
Тиреотоксичний шок	Мала вага для гестаційного віку
Невиношування	Недоношеність
Передчасне відшарування плаценти	Мертвородження
Інфікування	Центральний гіпотиреоз

*Рисунок 1 – Материнські та плодові ускладнення в разі гіпертиреозу*

Унаслідок трансплацентарного перенесення тиреостимулювальних антитіл і відповідно стимуляції ЩЗ плода може розвиватися уроджений тиреотоксикоз. З метою запобігання розвитку уродженого тиреотоксикозу необхідно оцінювати рівень антитіл до рецепторів ТТГ до вагітності або наприкінці другого триместру в групах ризику:

- 1) у жінок із хворобою Грейвса;
- 2) у жінок із хворобою Грейвса в анамнезі, які отримували радіойодтерапію або в яких проведена тиреоїдектомія;
- 3) у разі неонатального тиреотоксикозу в анамнезі.

Якщо в жінки не визначаються антитіла до рецепторів ТТГ та вона не отримує тиреостатичну терапію, ризик розвитку фетального або еонатального порушення функції ЩЗ дуже низький.

Тиреостатична терапія у вагітної може спричинити фетальний гіпотиреоз та розвиток зоба в 25 % новонароджених. Розвиток зоба в плода супроводжується порушеннями пологової діяльності, нестабільною дисфагією, обструкцією трахеї, респіраторним дистрес-синдромом [9; 130].

У жінок з наявністю підвищених рівнів антитіл до рецепторів ТТГ, а також у жінок, які отримують тиреотоксичну терапію, необхідне динамічне УЗД плода у другому й третьому триместрах із метою своєчасного виявлення ознак порушення функції ЩЗ, затримки росту плода, набрякlostі м'яких тканин, подвійного контуру голівки та живота, серцевої недостатності, гідротораксу, гідроперикарду, асцити. Аналіз пуповинної крові



(кордоцентез) рекомендується лише в разі, якщо діагноз не очевидний за даними клінічної картини та її уточнення може позначитися на подальшій тактиці ведення пацієнтки [9; 47; 96; 130].

Клінічними проявами неонатального тиреотоксикозу є тахікардія, занепокоєння, втрата маси тіла, офтальмопатія, передусім тимчасовий краніостеноз. Цей стан може зберігатися до 2–3 місяців після народження з подальшою спонтанною регресією.

Якщо відзначаються симптоми важкого неонатального тиреотоксикозу, то необхідна медикаментозна корекція тіамазолом (0,5–1 мг/кг маси тіла) [9; 47; 130].

Некомпенсований тиреотоксикоз у першому триместрі вагітності під час проведення адекватної медикаментозної терапії є показанням для переривання вагітності [9; 47; 130].

Тактика ведення жінок із гестаційним транзиторним тиреотоксикозом залежить від тяжкості симптомів. У хворих вагітних із блюванням лікувальна тактика полягає у контролі блювання та регідратаційній терапії за допомогою внутрішньовенного введення рідини. Жінки з тяжкою формою блювання вагітних потребують частих медичних оглядів для лікування дегідратації та електrolітних порушень [9; 47; 94; 130].

У деяких випадках потрібна госпіталізація. Антитиреоїдні препарати не показані, оскільки рівень T<sub>4</sub> нормалізується на 14–18-й тижні гестації, а використання тиреостатиків на ранніх термінах вагітності збільшує ризик уроджених дефектів у плода. Важливо зазначити, що

акушерський результат не покращується в окремих випадках, коли для лікування транзиторного тиреотоксикозу використовують антитиреоїдні препарати.

Вибір антитиреоїдного препарату залежить від терміну вагітності. Медикаментозне лікування проводять похідними тіоурацилу (пропілтіоурацил) та імідазолу (тіамазол). Пропілтіоурацил меншою мірою проникає через плацентарний бар'єр і в грудне молоко, ніж тимазол. У зв'язку з тим, що тиреостатики, на відміну від левотироксину, проникають через плацентарний бар'єр, під час вагітності лікування високими дозами цих препаратів не проводять. Так, у I триместрі вагітності призначають пропілтіоурацил, а в II та III – метимазол або карбімазол. Це пов'язано з тим, що пропілтіоурацил за тривалого використання може мати негативні гепатотоксичні ефекти. Початкова доза препарату залежить від тяжкості симптомів і ступеня гіпертироксинемії [9; 108–109; 130].

Загалом початкові дози антитиреоїдних препаратів під час вагітності є такими: метимазол – 5–30 мг/добу (типова доза в середньому становить 10–20 мг/добу); карбімазол – 10–40 мг/добу (типова доза дорівнює 30 мг/добу); пропілтіоурацил – 100–600 мг/добу (типова доза в середньому становить 200–400 мг/добу) [9; 108–109; 111].

У разі переходу з одного препарату на інший необхідно обов'язково враховувати еквівалентність дозувань. Так, метимазол у дозі 5 мг відповідає 100 мг пропілтіоурацилу чи 7,5 мг карбімазолу. Рекомендована стартова доза пропілтіоурацилу становить 200 мг на добу з визначенням рівня  $T_4$  вільного та  $T_3$  зв'язаного один раз на

два тижні. Під час проведення тиреостатичної терапії необхідна підтримка рівня  $T_4$  вільного на верхній межі норми за мінімальних доз тиреостатиків [9; 108–109; 111].

У жінок, які отримують терапію антитиреоїдними препаратами під час вагітності, рівні  $T_{4\text{вільн}}/T_{4\text{заг}}$  і ТТГ необхідно контролювати орієнтовно кожні 4 тижні (сильна рекомендація, докази середньої якості).

Антитиреоїдні препарати під час вагітності необхідно призначати в найнижчій ефективній дозі (метимазол або пропілтіоурацил) з орієнтацією на значення  $T_{4\text{вільн}}/ТТГ$  матері на верхній межі референтних значень або дещо вищі (сильна рекомендація, докази високої якості).

За зниження вмісту тиреоїдних гормонів до фізіологічної норми дозу пропілтіоурацилу зменшують до підтримувальної (50–100 мг/добу), яка забезпечуватиме верхній рівень нормативних показників  $T_4$  (вільного). Стартова доза тіамазолу становить 20 мг/добу, підтримувальна – 5–7,5 мг/добу. Під час вагітності не рекомендується застосовувати схему «блокуй і заміной» з одночасним використанням тиреостатика та левотироксину, оскільки вона потребує додаткового збільшення дози тиреостатика, що може несприятливо відбиватися на стані плода [108–109; 111].

Оскільки ЩЗ плода сильніше реагує на терапію антитиреоїдними препаратами, ніж материнська ЩЗ, матерям, які отримують ці лікарські засоби в другій половині вагітності та за стандартами для невагітних перебувають у стані еутиреозу, необхідно зменшувати дозу антитиреоїдних препаратів для захисту плода.

В окремих пацієнток хоріонічний гонадотропін залишається дуже активним і рівень  $T_3$  (загальний) сироватки може бути підвищеним, навіть якщо рівні  $T_4$  (вільний) стають нормальними чи навіть низькими. Збільшення дози антитиреоїдних препаратів для нормалізації рівня  $T_3$  (загальний) матері призведе до підвищення рівня ТТГ у сироватці крові в дитини під час народження, тому необхідний баланс дозування антитиреоїдних препаратів із ретельним клінічним оцінюванням стану плода й матері.

Бета-блокатори, такі як пропранолол дозою 10–40 мг кожні 6–8 год, можна використовувати для моніторингу гіперметаболических симптомів, поки пацієнтки не досягнуть стану еутиреозу завдяки терапії антитиреоїдними препаратами. Надалі їх дозу необхідно зменшити, орієнтуючись на клінічні показники. У переважній більшості випадків препарат можна відмінити через 2–6 тижні. Було показано, що тривале лікування бета-адреноблокаторами пов'язане з внутрішньоутробною затримкою росту, фетальною брадикардією та неонатальною гіпоглікемією [111].

Фізіологічна імуносупресія під час вагітності та зниження продукції антитиреоїдних антитіл у другому та третьому триместрах вагітності можуть обумовлювати легший перебіг тиреотоксикозу та в деяких випадках скасування тиреостатичної терапії. Часто в післяпологовому періоді відбувається рецидив захворювання в пацієнтів, що перебували в стані ремісії або загострення активності захворювання, що потребує збільшенні дози антитиреоїдних препаратів.

## ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТИРЕОТОКСИКОЗУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Хірургічне лікування тиреотоксикозу під час вагітності показано за великих розмірів зоба з компресією трахеї за неможливості компенсації гіпертиреозу, включно з непереносністю тиреостатичних препаратів та в разі серцево-судинних ускладнень.

Хворих із тиреотоксикозом, які не переносять антитиреоїдні препарати чи не реагують на них, рекомендується готувати до хірургічного втручання бета-блокаторами та розчином йодиду калію (50–100 мг/добу). Призначення йодиду калію також рекомендується пацієнткам з іншими ознаками активного захворювання, що дає можливість зменшити кровотечу під час операції.

Хірургічне лікування (субтотальна тиреоїдектомія) показано за відсутності ефекту від консервативного лікування тиреотоксичного зоба тяжкого ступеня, вузлового зоба, високої потреби в тиреостатичних препаратах, тяжких побічних реакціях на тиреостатики, підозрі на малігнізацію. Тиреоїдектомія під час вагітності може бути показана в особливих випадках. Оптимальним часом для тиреоїдектомії за її необхідності є II триместр вагітності.

Якщо концентрація антитіл до рецепторів ТТГ в матері є високою (понад триразове збільшення від референтних значень), необхідно ретельно стежити за станом плода впродовж вагітності, оскільки можливий розвиток гіпертиреозу плода навіть за умови еутиреозу в матері після тиреоїдектомії (сильна рекомендація, висока

якість доказів). Отже, найбільш доцільно проводити операцію в другому триместрі (16–18 тижнів) вагітності, коли повноцінно функціонує фетоплацентарний комплекс і ризик переривання вагітності мінімальний.

Лікування радіоактивним йодом протипоказане як під час вагітності, так і впродовж усього періоду грудного вигодовування.

Грудне вигодовування дитини не протипоказане в разі приймання матір'ю тиреостатиків у малих дозах (до 100 мг пропілтіоурацилу на добу).

Європейський консенсус дозволяє використовувати метимазол упродовж усієї вагітності. Контроль значень ТТГ і вільного  $T_4$  необхідно виконувати кожні 2–4 тижні на початку лікування та кожні 4–6 тижнів після досягнення бажаного результату. Необхідно підкреслити, що в таких пацієнток рівень ТТГ може бути нижчим за нижню межу визначення впродовж усієї вагітності [8; 10; 44; 48].

Ризик гіпертиреозу плода або новонародженого становить 1–5 % та корелює з титром антитіл до рецепторів ТТГ [30–31; 44].

Корекція тиреοїдного статусу жінок фертильного віку необхідна ще на етапі прегравідарної підготовки за наявності субклінічного гіпотиреозу, неплідності та невиношування вагітності. Особливої уваги потребують пацієнтки з високим рівнем антитиреοїдних антитіл та гіперплазією щитоподібної залози, що є ризиком розвитку безплідності та виникнення в подальшому невиношування вагітності. Скринінг пацієнток із порушеннями менструальної функції, безплідністю невстановленого генезу, наявністю автоімунних захворювань,

невиношуванням вагітності повинен передбачати визначення вмісту ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> та антитіл до тиреоїдної пероксидази в плазмі крові [9; 22; 39; 49; 111; 137].

Важливим завданням акушерів-гінекологів є виявлення порушень функції щитоподібної залози в жінок репродуктивного віку на етапі планування вагітності. Ведення вагітних із патологією ЩЗ вимагає від лікаря особливої уваги та відповідальності, адже від обраної тактики лікування залежить здоров'я не лише жінки, а й майбутньої дитини. Сподіваємося, що вищенаведені дані сприятимуть покращанню якості ведення цієї категорії пацієнток.

## **ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ В ПІСЛЯПОЛОГОВОМУ ПЕРІОДІ**

Зміни функціонування щитоподібної залози під час вагітності й у частини жінок у післяпологовому періоді не завжди повертаються до попередніх показників, що мали місце до пологів, а в 5–9 % жінок із наявністю антитіл до тиреоїдної пероксидази виникає післяпологовий тиреоїдит [143]. Значно частіше спостерігається маніфестація автоімунного тиреоїдиту в післяпологовому періоді в жінок, які мають антитіла щитоподібної залози під час вагітності, ніж у тих, хто не має антитіл [123].

Післяпологовий тиреоїдит – це синдром транзиторної або хронічної дисфункції ЩЗ, що виникає впродовж першого року після пологів. Його основою є автоімунне запалення ЩЗ. Зазвичай розвивається післяпологова автоімунна дисфункція у 5–9 % жінок. Фактором ризику є носійство АТ-ТПО. Клінічні прояви післяпологового тиреоїдиту характеризуються двофазною картиною. Фазність перебігу цього захворювання найбільше виражена за післяпологового тиреоїдиту: через 2–4 місяці після пологів зазвичай розвивається гіпертиреїдна фаза, що нерідко супроводжується гіпогалактією. Транзиторний тиреотоксикоз має деструктивну природу та легкий або безсимптомний перебіг із подальшим відновленням функції ЩЗ і розвитком через 6–8 місяців транзиторного або стійкого гіпотиреозу [144].

Діагностика ґрунтується на виявленні функціональних гормональних порушень (ТТГ, вільних Т<sub>4</sub>



та Т<sub>3</sub>), підвищенні АТ-ТПО, зміні ЩЗ (під час УЗД – гіпоехогенність тканин ЩЗ, скінтиграфії – зниження накопичення радіофармпрепаратів). Основною клінічною ознакою АІТ є щільна, збільшена або нормального розміру безболісна ЩЗ. У гіпертиреоїдній фазі можуть відзначатися ознаки легкого тиреотоксикозу. Однак здебільшого АІТ є основною причиною спонтанного гіпотиреозу. Необхідне проведення диференціальної діагностики тиреотоксичної фази післяпологового тиреоїдиту і хвороби Грейвса. Тиреостатики за післяпологового тиреотоксикозу не показані. За виражених симптомів тиреотоксичної фази призначають β-адреноблокатори. У разі розвитку гіпотиреоїдної фази проводять замісну гормонотерапію левотироксином; через 6–12 місяців левотироксин відмінюють, проводять контроль рівня ТТГ і вільного Т<sub>4</sub> для діагностики стійкого гіпотиреозу або відновлення функції ЩЗ [108; 111; 119; 137].

## ГІПОТИРЕОЗ І ГРУДНЕ ВИГОДОВУВАННЯ

Оскільки материнський гіпотиреоз може несприятливо впливати на лактацію, в жінок зі зниженням продукції грудного молока за відсутності інших встановлених причин доцільно провести визначення концентрації ТТГ для оцінювання функції ЩЗ. У зв'язку з негативним впливом на лактацію субклінічний, тим більше маніфестний гіпотиреоз у жінок, які годують грудьми, потребує замісної терапії. Вплив тиреотоксикозу матері на лактацію остаточно не зрозумілий. Отож на сьогодні немає рекомендації щодо лікування тиреотоксикозу у жінок, які продовжують грудне вигодовування. У жінок у періоді лактації застосовують ті самі принципи лікування гіпотиреозу, що розроблені для жінок, які не годують грудьми. Виняток становить вирішення питань, пов'язаних із поліпшенням лактації. Усі жінки, які годують грудьми, повинні отримувати приблизно 250 мкг йоду з їжею щодня (сильна рекомендація, висока якість доказів) [108; 137].

Усі жінки, які годують грудьми, повинні доповнювати свій раціон пероральними добавками, що містять 150 мкг йоду. Оптимально це робити за рахунок йодиду калію, що входить до складу вітамінних комплексів, оскільки препарати на основі водоростей не можуть забезпечити стабільне щоденне надходження йоду в потрібній кількості. Як у період вагітності, так і під час грудного вигодовування необхідно уникати надходження в організм жінки йоду кількістю понад 500–1 100 мкг/добу, оскільки такий надлишок йоду може спричинити розвиток гіпотиреозу в новонародженого.

## ВУЗЛОВИЙ ЗОБ ТА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Вузловий (нетоксичний) зоб – дифузне або вузлове збільшення щитоподібної залози, що спорадично трапляється в регіонах із відсутністю дефіциту йоду. Функція щитоподібної залози зазвичай не змінена. Поширеність вузлових утворень ЩЗ серед вагітних жінок становить близько 4 %, водночас йдеться лише про вузли, що пальпуються, або ті, що, за даними УЗД, перевищують у діаметрі 1 см [108; 111; 119; 137].

Вузловий та багатовузловий колоїдний зоб не є показанням для переривання вагітності.

Тактика ведення пацієнток із вузловим зобом полягає в проведенні УЗД щитоподібної залози, визначенні гормонального статусу (ТТГ, Т<sub>4</sub>) та обов'язковому виконанні тонкогोलкової пункційної біопсії, яку призначають усім пацієнткам із розмірами вузлів більше ніж 1 см. Вагітність не є протипоказанням для проведення пункційної біопсії щитоподібної залози.

Показаннями до хірургічного лікування вузлового зоба є:

- 1) компресійний синдром;
- 2) токсичний вузол;
- 3) швидке зростання вузла;
- 4) діагностований рак щитоподібної залози.

Рак ЩЗ виникає в жінок значно частіше, ніж у чоловіків. Під час вирішення питання про можливість збереження вагітності та визначення послідовності лікувальних заходів ураховують такі фактори:

- 1) морфологічний варіант та стадію пухлини ЩЗ;
- 2) план майбутніх заходів щодо раку ЩЗ;
- 3) акушерський анамнез та термін вагітності за верифікації діагнозу.

Обсяг обстеження передбачає:

- 1) пальпацію ЩЗ та лімфатичних вузлів;
- 2) УЗД шиї, що дозволяє оцінити характер змін у ЩЗ та лімфатичних вузлах шиї;
- 3) за наявності вузлових утворень ЩЗ необхідне виконання тонкоіголкової пункційної біопсії під контролем УЗД та гістологічне дослідження матеріалу;
- 4) комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію (за показаннями).

Питання про збереження вагітності обговорюється лише за наявності високодиференційованих форм – папілярному та фолікулярному раку ЩЗ. Поза вагітністю радикальне лікування раку ЩЗ передбачає комплекс заходів: хірургічне втручання (тотальна або субтотальна тиреоїдектомія, за наявності регіонарних метастазів – у поєднанні з радикальною шийною лімфаденектомією), з можливою подальшою терапією радіоактивним йодом за показаннями з метою запобігання розвитку рецидиву.

Після тотальної тиреоїдектомії необхідна терапія левотироксином, водночас гормонотерапія має не лише замісний характер, а й є супресивною для зменшення продукції ТТГ. Супресивна доза левотироксину становить 2,0–2,3 мкг/кг/добу під контролем рівнів ТТГ та тиреоглобуліну. Рівень ТТГ визначається через 6 тижнів після початку гормонотерапії, він не повинен перевищувати 0,5 мОД/л.

Під час діагностики раку ЩЗ I чи II стадії в першому або другому триместрі за відсутності показань для проведення радіойодотерапії проводять оперативне лікування в другому триместрі (після 16 тижнів) з подальшим призначенням супресивної дози левотироксину. Під час діагностики пухлини в третьому триместрі або необхідності радіойодотерапії операцію проводять після розродження. За поширених пухлин (недиференційований або медулярний рак) та наявності метастазів показано переривання вагітності незалежно від терміну гестації.

Після радикального лікування планування вагітності можливе за відсутності ознак рецидиву та наявності стійкого еутиреозу на тлі замісної терапії левотироксином у супресивній дозі. У разі проведення лікування радіоактивним йодом вагітність не протипоказана лише через 12 місяців після його завершення. Препарати йоду не призначають на етапі планування вагітності. Під час вагітності замісну терапію левотироксином проводять у супресивній дозі 2,0–2,3 мкг/кг/добу під контролем ТТГ, тиреоглобуліну. Рівень ТТГ повинен становити 0,5–1,0 МОД/л. Рівень Т<sub>4</sub> вільного підтримують на верхній межі референсних значень.

За гестації необхідне обов'язкове приймання препаратів кальцію та вітаміну D<sub>3</sub> з динамічним контролем іонізованого кальцію та фосфору крові. Необхідне призначення препаратів йоду дозою 250 мкг/добу впродовж усієї вагітності для фізіологічного синтезу тиреоїдних гормонів ЩЗ плода.

Розродження проводять через природні пологові шляхи за відсутності акушерських протипоказань і

післяопераційних ускладнень у вигляді гіпопаратиреозу, парезу зворотних нервів. Показаннями до кесарева розтину є також порушення фосфорно-кальцієвого обміну (рівень іонізованого кальцію в сироватці крові менше ніж 1 ммоль/л) і наявність дихальної недостатності, обумовленої парезом голосових зв'язок або фіброзом легень після радіойодтерапії.

Після пологів лактація протипоказана у зв'язку з тим, що високі рівні пролактину та ТТГ можуть спровокувати рецидиви раку ЩЗ. Оцінювання функції ЩЗ новонародженого здійснюють на 5–6-ту доби після пологів, коли знижується рівень ТТГ, що досягає піку в останні тижні вагітності і відразу після розродження.

## ЗАПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Чинниками, що зумовлюють додаткову стимуляцію ЦЗ під час вагітності, є:

- а) збільшення продукції хоріонічного гонадотропіну;
- б) збільшення синтезу естрогенів;
- в) підвищена потреба в йоді;
- г) усі вищеперелічені.

2. Добова потреба в йоді під час вагітності та лактації становить:

- а) 250 мкг;
- б) 200 мкг;
- в) 150 мкг;
- г) 100 мкг;
- г) 50 мкг.

3. До ускладнень вагітності в жінок із гіпотиреозом відносять:

- а) передчасні пологи;
- б) прееклапсію;
- в) відшарування нормально розміщеної плаценти;
- г) гіпотрофію плода;
- г) вади розвитку плода;
- д) усе вищеперелічене.

4. Назвіть рівень ТТГ, який необхідно підтримувати в пацієнтів із гіпотиреозом під час планування вагітності:

- а) 0,4–2,5 мОД/л;
- б) 0,4–3,0 мОД/л;

- в) 2,5–4,2 МОД/л;
- г) більше ніж 2,5 МОД/л.

5. За якому рівні ТТГ у першому триместрі вагітності показано призначення препаратів левотироксину:

- а) більше ніж 1,5 МОД/л;
- б) понад 2,5 МОД/л;
- в) понад 3,0 МОД/л;
- г) понад 4,2 МОД/л.

6. За яких станів можливий розвиток тиреотоксикозу:

- а) вузловий та багатовузловий токсичний зоб;
- б) міхуровий занос;
- в) хоріокарцинома;
- г) тератоми яєчника;
- г) усіх вищеперелічених.

7. Перелічіть ускладнення, які розвиваються в плода в разі тиреотоксикозу матері:

- а) внутрішньоутробна затримка росту плода;
- б) великий плід;
- в) уроджені вади розвитку;
- г) фетальний та неонатальний тиреотоксикоз;
- г) фетальний та неонатальний гіпотиреоз.

8. Які препарати призначають для медикаментозного лікування тиреотоксикозу під час вагітності:

- а) пропілтіоурацил;
- б) тіамазол;



- в) мерказоліл;
- г) усі вищеперелічені.

9. Зазначте ускладнення вагітності, характерні для АІТ:

- а) плацентарна недостатність;
- б) великий плід;
- в) невиношування вагітності;
- г) прееклампсія.

10. Які стани в пацієток із раком ЩЗ під час вагітності є показаннями до виконання кесарева розтину:

- а) післяопераційний гіпотиреоз;
- б) парез голосових зв'язок;
- в) післяопераційний гіпертиреоз;
- г) рівень іонізованого кальцію менше ніж 1,0 ммоль/л.

**Відповіді:** 1 – г; 2 – а; 3 – д; 4 – а; 5 – б; 6 – г; 7 – а, в, г; 8 – а, б; 9 – а, в, г; 10 – а, б, г.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Татарчук Т. Ф. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, А. О. Исламова // Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. – Киев : Заповіт, 2003. – Ч. 1. – С. 200–217.

2. Бойчук А. В. Диференційовані підходи до корекції ендокринного неплоддя у жінок з різною активністю щитоподібної залози / А. В. Бойчук, Н. В. Петренко // Здоровье женщины. – 2005. – № 3 (23). – С. 131–134.

3. Шулятицька С. М. Вплив дисфункції щитоподібної залози та стан репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків / С. М. Шулятицька // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2018. – № 31 (2). – С. 137–142.

4. Цисар Ю. В. Роль тиреоїдної патології в становленні менструальної функції у дівчат-підлітків / Ю. В. Цисар // Буков. мед. вісн. – 2019. – № 23 (1). – С. 135–139.

5. Шулятицька С. М. Особливості клінічної характеристики дівчат-підлітків з тиреоїдною патологією та порушеннями менструальної функції / С. М. Шулятицька // Здоров'я жінки. – 2018. – № 2. – С. 49–53.

6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline // Fertil. Steril. – 2015. –

Vol. 104. – P. 545–553. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.028.

7. Турчина С. І. Дистиреоз як фактор ризику формування вторинної аменореї у дівчат, які мешкають в умовах слабкого йододефіциту / С. І. Турчина, Т. А. Начетова // Здоровье женщины. – 2017. – № 8. – С. 16–20.

8. Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: A meta-analysis / H. He, S. Jing, F. Gong et al. // Taiwan. J. Obstet. Gynecol. – 2016, Apr. – № 55 (2). – P. 159–165.

9. Хірургічні аспекти тиреотоксикозу та хронічного аутоімунного тиреоїдиту (огляд літератури та власних досліджень) / М. Д. Тронько, А. Є. Коваленко, Ю. М. Тарашенко, М. В. Остафійчук // Журнал НАНМ України. – 2018. – № 24 (3–4). – С. 258–267.

10. Гафійчук С. М. Характеристика перебігу пубертатного періоду у дівчаток-підлітків та основні чинники ризику розладів менструальної функції на тлі ендемічного зобу / С. М. Гафійчук // Галицький лікарський вісник. – 2020. – № 27 (2). – С. 4–6.

11. Dama M. Thyroid peroxidase autoantibodies and perinatal depression risk: A systematic review / M. Dama, M. Steiner, R. Lieshout // J. Affect Disord. – 2016. – Jul. 1. – № 198. – P. 108–121. – DOI: 10.1016/j.jad.2016.03.021.

12. Disorders of thyroid function and sterility in the woman / M. Bals-Pratsch, O. Schober, J. P. Hankaer et al. // Zentralbl. Gynakol. – 1993. – № 115 (1). – P. 18–23.

13. Impaired Fertility Associated with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: The Danish

General Suburban Population Study / A. D. Feldthusen, P. L. Pedersen, J. Larsen et al. // *J. Pregnancy*. – 2015. – № 2015. – P. 132718. – DOI: 10.1155/2015/132718. Epub 2015 Aug 17.

14. Sinclair D. Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies / D. Sinclair // *Ann. Clin. Biochem*. – 2006. – № 43(3). – P. 173–183.

15. Correlation of menstrual disorders and thyroid diseases among reproductive age group women in a tertiary care centre, Kimsdu, Karad / M. M. Laddad, N. S. Khirsagar, S. Patil, G. Shinde // *J. Evolution. Med. Dent. Sci*. – 2016, Sep. – № 5 (76). – P. 5661–5664. – DOI: 10.14260/jemds/2016/1277.

16. Anti-Müllerian hormone as a marker of premature ovarian aging in autoimmune thyroid disease / F. Saglam, E. D. Onal, R. Ersoy et al. // *Gynecol. Endocrinol*. – 2015. – Vol. 31. – P. 165–168. – DOI: 10.3109/09513590.2014.973391.

17. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders / D. Glinöer, M. Riahi, J. P. Grun, J. Kinthaert // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 1994. – № 79 (1). – P. 197–204.

18. Lazarus J. H. Iodine status in Europe in 2014 / J. H. Lazarus // *Eur. Thyroid. J*. – 2014. – Vol. 3. – P. 3–6. – DOI: 10.1159/000358873.

19. Шулятицька С. М. Медико-соціальні аспекти збереження репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків із тиреоїдною патологією / С. М. Шулятицька // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. – 2018. – № 31 (3). – P. 98–102.

20. Варламова Т. М. Профилактика, раннее выявление и лечение нарушений полового развития у

девочек и девушек: научный обзор / Т. М. Варламова, И. С. Долженко, И. А. Киселева. – Москва, 2010. – 75 с.

21. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review / E. van den Boogaard, R. Vissenberg, J. A. Land et al. // *Human Reproduction Update*. – 2011. – № 17 (5). – P. 605–619. – DOI: 10.1093/humupd/dmr024.

22. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review / A. Agarwal, A. Aponte-Mellado, B. J. Premkumar et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2012. – № 10 (1). – P. 49. – DOI: 10.1186/1477-7827-10-49.

23. Clinical, hormonal, and metabolic parameters in women with subclinical hypothyroidism and polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study / M. A. Bedaiwy, M. Y. Abdel-Rahman, J. Tan et al. // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2018. – Vol. 27. – P. 659–664. – DOI: 10.1089/jwh.2017.6584.

24. Барроу Дж. Н. Щитовидная железа и репродукция / Дж. Н. Барроу // *Репродуктивная эндокринология* : в 2 т. / под ред. С. С. К. Йен, Р. Б. Джаффе ; пер. с англ. – Москва : Медицина, 1998. – Т. 1. – С. 587–612.

25. Krassas G. E. Thyroid Function and Human Reproductive Health / G. E. Krassas, K. Poppe, D. Glinioer // *Endocr. Rev.* – 2010. – № 31 (5). – P. 702–755. – DOI: 10.1210/er.2009-0041.

26. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage / L. Sieiro Netto, C. Medina Coeli, E. Micmacher et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2004. – № 52 (5). – P. 312–316.

27. O'Connor G. Human autoimmune thyroid disease: a mechanistic report / G. O'Connor, T. F. Davies // Trends Endocrinol. Metab. – 1990. – № 1. – P. 266–272.

28. Autoimmunity and reproduction / E. Geva, A. Amit, L. Lerner-Geva et al. // Fertil. Steril. – 1997. – № 67. – P. 599–611.

29. Parker M. A. The menstrual disorder of teenagers (MDOT) Study: determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population-based study of Australian teenagers / M. A. Parker, A. E. Sneddon, P. Arbon // BJOG. – 2010, Jan. – № 117 (2). – P. 185–194. – DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02407.x.

30. Wirth E. K. Transport of thyroid hormone in brain / E. K. Wirth, U. Schweizer, J. Köhrle // Front Endocrinol (Lausanne). – 2014. – Vol. 24, No. 5. – P. 98. – DOI: 10.3389/fendo.2014.00098i.

31. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a crosssectional study of 5000 women based on age-specific AMH values / N. P. Polyzos, E. Sakkas, A. Vaiarelli et al. // Hum. Reprod. – 2015. – Vol. 30. – P. 1690–1696. – DOI: 10.1093/humrep/dev089.

32. Elevated serum thyroid-stimulating hormone is associated with decreased anti-Müllerian hormone in infertile women of reproductive age / K. Kuroda, T. Uchida, S. Nagai et al. // J. Assist. Reprod. Genet. – 2015. – Vol. 32. – P. 243–247. – DOI: 10.1007/s10815-014-0397-7.

33. Endocrine abnormalities in adolescents with menstrual disorders / S. R. Rajiwade, H. Sagili, R. Soundravally, L. Subitha // J. Obstet. Gynaecol. India. – 2018. – № 68 (1). – P. 58–64. – DOI: 10.1007/s13224-017-1035-y.

34. Bussen S. S. Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurrent spontaneous abortions (antithyroid, anticardiolipin and antithrombin autoantibodies and lupus anticoagulant in habitual aborters) / S. S. Bussen, T. Steck // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1997. – № 74 (2). – P. 139–143.

35. Menstrual Disorders from Puberty to Early Adult Age: A Cross-Sectional Survey / K. H. Shah, A. Afsha, J. Bali, S. Bhat // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2017, Oct. – № 11 (10). – QC4–7. – DOI: 10.7860/JCDR/2017/29656.10772.

36. Deligeoroglou E. Menstrual disturbances in puberty / E. Deligeoroglou, P. Tsimaris // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2010, Apr. – № 24 (2). – P. 157–171. – DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2009.11.001.

37. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline / C. M. Gordon, K. E. Ackerman, S. L. Berga et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017, May. – № 102 (5). – P. 1413–1439. – DOI: 10.1210/jc.2017-00131.

38. Цисар Ю. В. Роль тиреоїдної патології в становленні менструальної функції у дівчат-підлітків / Ю. В. Цисар // *Буков. мед. вісн.* – 2019. – № 23 (1). – С. 135–139.

39. Prummel M. F. Thyroid autoimmunity and miscarriage / M. F. Prummel, W. M. Wiersinga // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – № 150 (6). – P. 751–755.

40. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital

Sign // Obstet. Gynecol. – 2015, Dec. – № 126 (6). – P. e143–e146. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000001215.

41. A study to evaluate the abnormal menstrual patterns among adolescent girls in Bareilly / C. Sandhya, K. Peeyush, K. Anita, V. Shaili // Intern. J. Med. Res. Health. Sci. – 2015. – № 4 (3). – P. 601–607. – DOI: 10.5958/2319-5886.2015.00115.0.

42. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis [Electronic resource] / Eun Ji Choi, Seong Beom Cho, Sa Ra Lee et al. // Obstet. Gynecol. Sci. – 2017. – № 60 (6). – P. 579–586. – Access mode : <https://DOI.org/10.5468/ogs.2017.60.6.579>.

43. Юнусов А. А. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы у женщин [Электронный ресурс] / А. А. Юнусов // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2014. – № 8. – С. 100–106. – Режим доступа : [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh\\_2014\\_8\\_13](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2014_8_13).

44. Female Infertility Related to Thyroid Autoimmunity: The Ovarian Follicle Hypothesis / P. Monteleone, D. Parrini, P. Faviansa et al. // Am. J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 66. – P. 108–114. – DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00961.

45. Goldsammler M. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis / M. Goldsammler, Z. Merhi, E. Buyuk // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2018. – May 9. – № 16 (1). – P. 45. – DOI: 10.1186/s12958-018-0366-6.



46. Weyand A. C. Incidence of thyroid disease in adolescent females presenting with heavy menstrual bleeding / A. C. Weyand, E. H. Quint, G. L. Freed // *J. Pediatr.* – 2019, Sep. – № 212. – P. 232–234. – DOI: 0.1016/j.jpeds.2019.04.051.

47. Krassas G. E. Thyroid Function and Human Reproductive Health / G. E. Krassas, K. Poppe, D. Glinoeer // *Endocr. Rev.* – 2010. – № 31 (5). – P. 702–755. – DOI: 10.1210/er.2009-0041.

48. Anti-Mullerian hormone as a predictor of ovarian reserve in ART protocols: the hidden role of thyroid autoimmunity / F. Magri, L. Schena, V. Capelli et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 13, № 106. – DOI: 10.1186/s12958-015-0103-3.

49. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems / D. Y. Lee, Y. K. Oh, B. K. Yoon, D. Choi // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012, Mar. – № 206 (3). – P. e1–e5. – DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.010.

50. Cho M. K. Thyroid dysfunction and subfertility / M. K. Cho // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2015. – Vol. 42. – P. 131–135. – DOI: 10.5653/cerm.2015.42.4.131.

51. Турчина С. І. Дистиреоз як фактор ризику формування вторинної аменореї у дівчат, які мешкають в умовах слабого йододефіциту / С. І. Турчина, Т. А. Начетова // *Здоровье женщины.* – 2017. – № 8. – С. 16–20.

52. Menstruation disturbances: prevalence, characteristics, and effects on the activities of daily living among adolescent girls from Brazil / A. C. Pitangui, M. R. Gomes,

A. S. Lima et al. // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2013, Jun. – № 26 (3). – P. 148–152. – DOI: 10.1016/j.jpag.2012.12.001.

53. Role of thyroid dysfunction in patients with menstrual disorders in tertiary care center of walled city of Delhi / A. N. Sangita, S. Vinita, Y. Namrta et al. // J. Obstet. Gynaecol. India. – 2016, Apr. – № 66 (2). – C. 115–119. – DOI: 10.1007/s13224-014-0650-0.

54. Wei Q. Thyroid hormones alter estrous cyclicity and antioxidative status in the ovaries of rats [Electronic resource] / Q. Wei, J. S. Fedail, L. Kong et al. // Animal Science Journal. – 2017. – DOI: 10.1111/asj.12950. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29214681>.

55. Alterations in thyroid function among the different polycystic ovary syndrome phenotypes / M. C. Musacchio, R. Orvieto, M. G. Massaro, V. De Leo // Gynecol. Endocrinol. – 2013. – Vol. 29. – P. 967–969. – DOI: 10.3109/09513590.2013.829445.

56. Thyroid disorders in polycystic ovarian syndrome subjects: a tertiary hospital based cross-sectional study from Eastern India / K. Sinharay, S. Saha, T. A. Longkumer et al. // Indian. J. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 17. – P. 304–309. DOI: 10.4103/2230-8210.109714.

57. Цисар Ю. В. Роль щитоподібної залози в розвитку маткових кровотеч / Ю. В. Цисар, О. С. Канюк // Мед. форум. – 2019. – № 18. – P. 14–6.

58. Rao V. R. Prevalence of hypothyroidism in recurrent pregnancy loss in first trimester / V. R. Rao, A. Lakshmi, M. D. Sadhnani // Indian journal of medical sciences. – 2008. – № 62 (9). – P. 359–363.

59. Thyroid peroxidase antibodies, levels of thyroid stimulating hormone and development of hypothyroidism in euthyroid subjects / A. Roos, T. P. Links, L. T. de Jong-van den Berg et al. // *Eur. J. Intern. Med.* – 2010. – № 21 (6). – P. 555–559.

60. Dama M. Thyroid peroxidase autoantibodies and perinatal depression risk: A systematic review / M. Dama, V. Steiner, R. V. Lieshout // *J. Affect. Disord.* – 2016. – Jul. 1. – № 198. – P. 108-121. – DOI: 10.1016/j.jad.2016.03.021.

61. Subclinical hypothyroidism impact on the characteristics of patients with polycystic ovary syndrome. A meta-analysis of observational studies / S. F. de Medeiros, M. A. S. de Medeiros, C. M. Ormond et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2018. – Vol. 83. – P. 105–115. – DOI: 10.1159/000485619.

62. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity / P. G. Artini, A. Uccelli, F. Papini et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013, Jan. – № 29 (1). – P. 36–41. – PMID:22835333. DOI: 10.3109/09513590.2012.705391.

63. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and metaanalysis / S. Maraka, N. M. Ospina, D. T. O’Keeffe et al. // *Thyroid.* – 2016. – Vol. 26. – P. 580–590. – DOI: 10.1089/thy.2015.0418.

64. Trokoudes K. M. Infertility and thyroid disorders / K. M. Trokoudes, N. Skordis, M. K. Picolos // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2006. – № 18 (4). – P. 446–451.

65. Kalyani P. Menstrual irregularities in hypothyroidism / P. Kalyani // *J. Evolution. Med. Dent. Sci.* – 2015, Jan. – № 4 (9). – P. 1522–1527.

66. Poppe K. Thyroid disease and female reproduction / K. Poppe, B. Velkeniers, D. Glinooer // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2007. – № 66 (3). – P. 309–321.

67. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes / P. Karakosta, D. Alegakis, V. Georgiou et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. – P. 4464–4472. – DOI: 10.1210/jc.2012-2540.

68. Effect of thyroid dysfunction and autoimmunity on pregnancy outcomes in low risk population / P. Kumru, E. Erdogdu, R. Arisoy et al. // A. Arch. Gynecol. Obstet. – 2015. – Vol. 291. – P. 1047–1054. – DOI: 10.1007/s00404-014-3533-9.

69. Демина Т. Н. Аутоимунный тиреоидит и репродуктивная функция женщины / Т. Н. Демина, Н. Ф. Алипова // Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2009. – № 275. – P. 47–49.

70. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study / K. Lata, P. Dutta, S. Sridhar et al. // Endocr. Connect. – 2013. – Vol. 22, No. 2. – P. 118–124. – DOI: 10.1530/EC-13-0012.

71. Thyroid function and thyroid autoimmunity at the late pregnancy: data from 664 pregnant women / H. X. Guan, C. Y. Li, Y. S. Li et al. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2006. – № 41 (8). – P. 529–532.

72. Lazarus J. H. Thyroid disease in pregnancy and childhood / J. H. Lazarus // Minerva Endocrinol. – 2005. – № 30 (2). – P. 71–87.

73. Chan S. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity

preconception and in pregnancy / S. Chan, K. Boelaert // *Clin. Endocrinol.* – 2015. – № 82. – P. 313–326.

74. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity / P. G. Artini, A. Uccelli, F. Papini et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013, Jan. – № 29 (1). – P. 36–41. – PMID:22835333. DOI: 10.3109/09513590.2012.705391.

75. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy / S. M. Reid, P. Middleton, M. C. Cossich et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – P. 31. – CD007752. DOI: 10.1002/14651858.CD007752.pub3.

76. Hypothyroidism and its effect on menstrual pattern and fertility / S. J. Urmi, S. R. Begum, M. Fariduddin et al. // *Mymensingh Med. J.* – 2015, Oct. – № 24 (4). – P. 765–769.

77. Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data / F. Rigon, V. de Sanctis, S. Bernasconi et al. // *Ital. J. Pediatr.* – 2012, Aug. – № 38. – С. 38. – DOI: 10.1186/1824-7288-38-38.

78. Герасимова Т. В. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду / Т. В. Герасимова // *Здоровье женщины.* – 2018. – № 3. – С. 14–19.

79. Reis F. M. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids / F. M. Reis, E. Bloise, T. M. Ortiga-Carvalho // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2016. – № 34. – P. 13–24.

80. Бачинська І. В. Аутоімунний тиреоїдит як чинник впливу на становлення репродуктивної функції дівчат у пубертатний період (огляд літератури і власні дослідження) / І. В. Бачинська // *Укр. журн. дитячої ендокринології.* – 2016. – № 3. – P. 18–23.

81. Thyroid function and thyroid autoimmunity at the late pregnancy: data from 664 pregnant women / H. X. Guan, C. Y. Li, Y. S. Li et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2006. – № 41 (8). – P. 529–532.

82. Hyperprolactinaemia: modern approaches to the diagnosis and treatment / T. V. Ovsyannikova, I. O. Makarov, I. O. Kamilova et al. // *Ginekologia*. – 2011. – № 13 (6). – P. 4–7.

83. Wen W. B. Autoantibodies highly increased in patients with thyroid dysfunction / W. B. Wen, F. Y. Liu // *Cell. Mol. Immunol.* – 2007. – № 4 (3). – P. 233–236.

84. Titenko T. M. The peculiarities of the gynaecologic diseases in females of the reproductive age with the autoimmune thyreoiditis / T. M. Titenko // *Reproduktivnoe zdorovyie zhenshchiny*. – 2006. – № 1 (25). – P. 149–151.

85. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Maraka, N. M. Singh Ospina, D. T. O’Keeffe et al. // *Thyroid*. – 2016. – Vol. 26. – P. 580–590. – DOI: 10.1089/thy.2015.0418.

86. Chan S. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy / S. Chan, K. Boelaert // *Clinical Endocrinology*. – 2015. – № 82. – P. 313–326. – DOI: 10.1111/cen.12605.

87. Thyroid peroxidase antibodies, levels of thyroid stimulating hormone and development of hypothyroidism in euthyroid subjects / A. Roos, T. P. Links, L. T. de Jong-van den Berg et al. // *Eur. J. Intern. Med.* – 2010. – № 21 (6). – P. 555–559.

88. Pregnancy (conception) in hyper- or hypothyroidism / E. P. Corssmit, W. M. Wiersinga, K. Boer et al. // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2001. – № 145 (15). – P. 727–731.

89. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development / M. Colicchia, L. Campagnolo, E. Baldini et al. // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol. 20. – P. 884–904. – DOI: 10.1093/humupd/dmu028.

90. Triiodothyronine regulates angiogenic growth factor and cytokine secretion by isolated human decidual cells in a cell-type specific and gestational age-dependent manner / E. Vasilopoulou, L. S. Loubière, G. E. Lash et al. // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1161–1172. – DOI: 10.1093/humrep/deu046.

91. Placental Angiogenic Factors Are Associated With Maternal Thyroid Function and Modify hCG-Mediated FT4 Stimulation / T. I. Korevaar, E. A. Steegers, Y. B. de Rijke et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100. – P. 1328–1334. – DOI: 10.1210/jc.2015-2553.

92. Preconception Maternal Iodine Status Is Positively Associated with IQ but Not with Measures of Executive Function in Childhood / Sian M. Robinson, Sarah R. Crozier, Elizabeth A. Miles et al. // *J. Nutr.* – 2018. – Jun. 1. – № 148 (6). – P. 959–966. – DOI: 10.1093/jn/nxy054.

93. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial / L. Yassa, E. Marqusee, R. Fawcett et al. // *JCEM.* – 2010. – № 95. – P. 3234–3241.

94. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development / N. K. Moog, S. Entringer,

C. Heim et al. // *Neuroscience*. – 2015. – Oct. 3. – PII: S0306-4522(15)00897-0. – DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.070.

95. Pearce E. N. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum / E. N. Pearce // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 29. – P. 700–706. – DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.04.007.

96. Gyllenberg D. Hypothyroxinemia During Gestation and Offspring Schizophrenia in a National Birth Cohort / D. Gyllenberg, A. Sourander, H. M. Surce // *Biol. Psychiatry*. – 2015. – Vol. 19. – P. 11. – DOI: S0006-3223(15)00520-X.

97. Chen C. Y. Biological functions of thyroid hormone in placenta / C. Y. Chen, C. P. Chen, K. H. Lin // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, No. 16. – P. 4161–4179. – DOI: 10.3390/ijms16024161.

98. An Inverse Relationship Between Weight and Free Thyroxine During Early Gestation Among Women Treated for Hypothyroidism / J. E. Haddow, L. M. Neveux, G. E. Palomaki et al. // *Thyroid*. – 2015. – Vol. 25. – P. 949–953. – DOI: 10.1089/thy.2015.0085.

99. Петров Ю. А. Гипофункция щитовидной желез и беременность / Ю. А. Петров, А. Е. Блесманович, А. Г. Алехина // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 5. – С. 52–61.

100. Medication adherence among pregnant women with hypothyroidism: missed opportunities to improve reproductive health? A cross-sectional, web-based study / H. Juch, A. Lupattelli, E. Ystrom et al. // *Patient. Educ. Couns.* – 2016. – P. 11. – PII: S0738-3991(16)30158-6. – DOI: 10.1016/j.pec.2016.04.006.



101. Thyroid function in pregnancy: what is normal? / M. Medici, T. I. Korevaar, W. E. Visser et al. // *Clin. Chem.* – 2015. – Vol. 61. – P. 704–713. – DOI: 10.1373/clinchem.2014.236646.

102. Targeted thyroid testing during pregnancy in clinical practice / M. Granfors, H. Akerud, J. Skogö et al. // *Obstet.Gynecol.* – 2014. – Vol. 124. – P. 10–15. – DOI: 10.1097/AOG.

103. Thyroid autoantibodies per se do not impair intracytoplasmic sperm injection outcome in euthyroid healthy women / S. Tan, S. Dieterle, S. Pechlavanis et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 8, No. 170. – P. 495–500. – DOI: 10.1530/EJE-13-0790.

104. High prevalence of maternal hypothyroidism despite adequate iodine status in Indian pregnant women in the first trimester / N. Jaiswal, A. Melse-Boonstra, T. Thomas et al. // *Thyroid.* – 2014. – Vol. 24. – P. 1419–1429. – DOI: 10.1089/thy.2014.0071.

105. Update on a new controversy in endocrinology: isolated maternal hypothyroxinemia / R. M. Furnica, J. H. Lazarus, D. Gruson, C. Daumerie // *J. Endocrinol. Invest.* – 2015. – Vol. 38. – P. 117–123. – DOI: 10.1007/s40618-014-0203-5.

106. Gestational age-specific reference ranges from different laboratories misclassify pregnant women's thyroid status: comparison of two longitudinal prospective cohort studies / S. Bliddal, U. Feldt-Rasmussen, M. Boas et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 27. – P. 329–339. – DOI: 10.1530/EJE-13-0672.

107. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Maraka, N. M. Singh Ospina, D. T. O’Keeffe et al. // *Thyroid*. – 2016. – Vol. 26. – P. 580–590. – DOI: 10.1089/thy.2015.0418.

108. Maraka S. Effects of levothyroxine therapy on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism / S. Maraka, N. M. Ospina, D. T. O’Keeffe // *Thyroid*. – 2016. – Vol. 26. – P. 980–986. – DOI: 10.1089/thy.2016.0014.

109. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid women achieving pregnancy through IVF / A. Busnelli, G. Vannucchi, A. Paffoni et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 173. – P. 417–424. – DOI: 10.1530/EJE-15-0151.

110. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study / P. N. Taylor, C. Minassian, A. Rehman et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P. 3895–3902. – DOI: 10.1210/jc.2014-1954.

111. Levothyroxine treatment in women with thyroid antibodies may not increase live birth rate / M. B. Rima K. Dhillon-Smith, Lee J. Middleton, Kirandeep K. Sunner et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – March 23. – DOI: 10.1056/NEJMoA1812537.

112. Comparison of universal screening with targeted high-risk case finding for diagnosis of thyroid disorders / S. Nazarpour, F. R. Tehrani, M. Simbar et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 174. – P. 77–83. – DOI: 10.1530/EJE-15-0750.

113. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a

prospective population-based cohort study in China / P. Y. Su, K. Huang, J. H. Hao et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 3234–3241. – DOI: 10.1210/jc.2011-0274.

114. Maternal hypothyroxinemia during pregnancy and growth of the fetal and infant head / N. H. Mil, R. P. Steegers-Theunissen, J. J. Bongers-Schokking et al. // *Reprod. Sci.* – 2012. – Vol. 19. – P. 1315–1322. – DOI: 10.1177/1933719112450338.

115. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs / B. Velkeniers, A. Van Meerhaeghe, K. Poppe et al. // *Hum. Reprod. Update.* – 2013. – Vol. 19. – P. 251–258. – DOI: 10.1093/humupd/dms052.

116. 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. – Oct. 21. – P. 1081–1125.

117. Comparison of the American Thyroid Association with the Endocrine Society practice guidelines for the screening and treatment of hypothyroidism during pregnancy / A. Amouzegar, L. Mehran, F. Sarvghadi, H. Delshad // *Hormones (Athens).* – 2014. – Vol. 13. – P. 307–313. – DOI: 10.14310/horm.2002.1486.

118. Adequate Levothyroxine Doses for the Treatment of Hypothyroidism Newly Discovered During Pregnancy [Electronic resource] / Marcos Abalovich, Adriana Vázquez, Graciela Alcaraz et al. // *Thyroid.* – 2013. – Vol. 23, No. 11. – Access mode : <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0024>.

119. Schroeder A. C. Thyroid hormones, t3 and t4, in the brain / A. C. Schroeder, M. L. Privalsky // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2014. – Mar. 31. – № 5. – P. 40. – DOI: 10.3389/fendo.2014.00040.

120. Rovet J. F. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function / J. F. Rovet // *Endocr. Dev.* – 2014. – Vol. 26. – P. 26–43. – DOI: 10.1159/000363153.

121. Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests / P. Laurberg, S. L. Andersen, I. B. Petersen, A. Carle // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2013. – Vol. 79. – P. 297–304. – DOI: 10.1111/cen.12232.

122. Burns R. Regulation of iodide uptake in placental primary cultures / R. Burns, C. O’Herlihy, P. P. Smyth // *Eur. Thyroid. J.* – 2013. – Vol. 2. – P. 243–251. – DOI: 10.1159/000356847.

123. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum / E. K. Alexander, E. N. Pearce, G. Brent et al. // *Thyroid*. – 2017. – № 27. – P. 315–389.

124. Supplementation during pregnancy: beliefs and science / N. Milman, T. Paszkowski, I. Cetin, C. Castelo-Branco // *Gynecological Endocrinology*. – 2016. – DOI: 10.3109/09513590.2016.1149161.

125. Iodised salt and iodine supplements for prenatal and postnatal growth: a rapid scoping of existing systematic reviews / J. Farebrother, C. E. Naude, L. Nicol et al. // *Nutr. J.* – 2015. – Vol. 2. – P. 14–89. – DOI: 10.1186/s12937-015-0079-z.

126. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in

childhood: a population-based prospective cohort study / T. I. Korevaar, R. Muetzel, M. Medici et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2016. – Vol. 4. – P. 35–43. – DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00327-7.

127. Chan S. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy / S. Chan, K. Boelaert // *Clinical Endocrinology.* – 2015. – № 82. – P. 313–326. – DOI: 10.1111/cen.12605.

128. Samadi A. Children born to women treated for hypothyroidism during pregnancy show abnormal corpus callosum development / A. Samadi, J. Skocic, J. F. Rovet // *Thyroid.* – 2015. – Vol. 25. – P. 494–502. – DOI: 10.1089/thy.2014.0548.

129. Korevaar Tim I. M. Use of Genetic Markers May Prevent Antithyroid Drug – Induced Agranulocytosis / Tim I. M. Korevaar // *Clinical Thyroidology.* – 2016. – Vol. 28, No. 7.

130. Черенько М. С. Менеджмент патології щитоподібної залози під час та після вагітності / М. С. Черенько, С. М. Черенько // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2019. – № 1 (45). – DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.45.14-18>.

131. 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. – Oct. 21. – P. 1081–1125.

132. Pearce E. N. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum / E. N. Pearce // *Best Pract. Res. Clin. Obstet.*

Gynaecol. – 2015. – Vol. 29. – P. 700–706. – DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.04.007.

133. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy / S. M. Reid, P. Middleton, M. C. Cossich et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – May 31. – No. 5. – P. CD007752. – DOI: 10.1002/14651858.

134. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development / N. K. Moog, S. Entringer, C. Heim et al. // *Neuroscience.* – 2015. – Oct. 3. – PII: S0306-4522(15)00897-0. – DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.070.

135. Iodine status similarly suboptimal in Australian women who have desirable salt intakes compared to those with excessive intakes / K. Charlton, M. A. Land, G. Ma et al. // *Nutrition.* – 2014. – Vol. 30. – P. 234–235. – DOI: 10.1016/j.nut.2013.05.009.

136. Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility / W. Yoshioka, N. Amino, A. Ide et al. // *Endocr. J.* – 2015. – Vol. 62. – P. 87–92. – DOI: 10.1507/endocrj.EJ14-0300.

137. European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children / J. Lazarus, R. S. Brown, C. Daumerie et al. // *Eur. Thyroid. J.* – 2014. – Vol. 3. – P. 76–94. – DOI: 10.1159/000362597.

138. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs / B. Velkeniers, A. Van Meerhaeghe, K. Poppe et al. //

Hum. Reprod. Update. – 2013. – Vol. 19. – P. 251–258. – DOI: 10.1093/humupd/dms052.

139. Fink H. Autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis): current diagnostics and therapy / H. Fink, G. Hintze // Med. Klin. – 2010. – № 105 (7). – P. 485–493.

140. Universal screening versus selective case-based screening for thyroid disorders in pregnancy / Z. Jouyandeh, S. Hasani-Ranjbar, M. Qorbani, B. Larijani // Endocrine. – 2015. – Vol. 48 – P. 116–123. – DOI: 10.1007/s12020-014-0385-9.

141. Rovet J. F. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function / J. F. Rovet // Endocr. Dev. – 2014. – Vol. 26. – P. 26–43. – DOI: 10.1159/000363153.

142. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction prepregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health / L. Spencer, T. Bubner, E. Bain, P. Middleton // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – No. 21. – P. CD011263. – DOI: 10.1002/14651858.

143. Cervera R. Autoimmunity and recurrent pregnancy losses / R. Cervera, J. Balasch // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 148–152.

144. Wirth E. K. Transport of thyroid hormone in brain / E. K. Wirth, U. Schweizer, J. Köhrle // Front Endocrinol (Lausanne). – 2014 – Vol. 24, No. 5. – P. 98. – DOI: 10.3389/fendo.2014.00098i.

Навчальне видання

**Нікітіна Ірина Миколаївна,  
Лобода Андрій Миколайович**

**ВПЛИВ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ  
НА СТАН РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я  
ТА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ**

Навчальний посібник

Художнє оформлення обкладинки І. М. Нікітіної  
Редактор Н. З. Клочко  
Комп'ютерне верстання А. В. Колногуз

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 6,98. Обл.-вид. арк. 6,44. Тираж 300 пр. Зам. №

Видавець і виготовлювач  
Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2017.