

ПАНЬКІВ В.І.¹, ПАЄНОК О.С.², КОСТІВ М.О.²¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА АЛГОРИТМИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ І ПОРОДІЛЬ ІЗ ДИФУЗНИМ ТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

Резюме. У статті наведені сучасні погляди та дані щодо чинників ризику, механізмів розвитку, клінічних особливостей та ускладнень дифузного токсичного зоба під час вагітності, пологів, у післяпологовому періоді та у новонароджених. Висвітлена інформація щодо сучасних підходів до діагностики, лікування та профілактики цього захворювання, що надає підставу рекомендувати її для впровадження в практику.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, вагітність, перинатальні ускладнення, профілактика.

Відомо, що ендокринна система відіграє найважливішу роль у забезпеченні репродуктивної функції в процесі гестації. Тісні гормональні двобічні відношення між матір'ю і плодом, які виникають під час вагітності, що проявляються в функціонуванні фетоплацентарного комплексу (ФПК), забезпечують фізіологічний перебіг вагітності й успішне завершення для матері та плода.

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), що супроводжуються порушенням її функції, справляють виражений негативний вплив на процеси ембріогенезу, плацентазії і гестації, що значно погіршує перинатальний результат [1]. Вагітність, у свою чергу, негативно впливає на перебіг ендокринних захворювань і призводить до зривів компенсаторних процесів в організмі.

Гестація у жінок із захворюваннями ЩЗ розвивається на тлі значних порушень її функції і взаємозв'язків у системі «гіпоталамус — гіпофіз — яєчники — матка», які встановлюються ще до настання вагітності [2]. Захворювання ЩЗ є найчастішою ендокринною патологією, при цьому їх відрізняє велика поширеність серед жінок репродуктивного віку [3].

Порушення функції ЩЗ призводить до розвитку таких тяжких ускладнень вагітності, як загроза переривання, передчасні пологи, ранній розвиток преєклампсії, фетоплацентарної недостатності (ФПН), гіпотрофії та дистресу плода, що погіршує перинатальний результат і визначає високу перинатальну смертність [4].

Дифузний токсичний зоб (ДТЗ) — органоспецифічне автоімунне захворювання, що обумовлене надлишковою секрецією тиреоїдних гормонів дифузно збільшеною щитоподібною залозою. Частота ДТЗ під час вагітності не перевищує 0,2 %, проте ускладнення вагітності та пологів, а також висока частота дитячої захворюваності у цієї категорії пацієнток — серйозна акушерська проблема. Не-

лікований ДТЗ призводить до високої частоти ускладнень для матері і плода.

Пологи у даної категорії пацієнток також характеризуються високою частотою ускладнень (46 %). Багато дослідників вказують, що вагітність на тлі ДТЗ нерідко супроводжує ФПН та закінчується народженням плода з малою масою тіла [7].

Порушення функції ЩЗ у дітей, які народилися від матерів із ДТЗ, досягають 12 %. За даними Н.А. Nadi та D. Strickland, у дітей, народжених від матерів із ДТЗ, висока частота фетального тиреотоксикозу [8]. С. Wallace і співавт. (1995) стверджують, що хвороба Грейвса у матері викликає ризик вродженого тиреотоксикозу у плода у зв'язку з трансплацентарним транспортом тиреоїдстимулюючих антитіл [9].

Частота аномалій розвитку плода у вагітних із ДТЗ досягає 6 % (у тому числі вади серця, дефекти лицьового черепа, грижі передньої черевної стінки, а також полідактилія і трахеостраховідні норичі). Описані також атрезія ануса, аплазія шкіри, атрезія хоан і так званий синдром Поттера — аплазія нирок [10].

Ведення вагітності і розродження жінок, які страждають від ДТЗ, залишається серйозною проблемою в сучасному акушерстві. Для сприятливого завершення вагітності лікарю необхідно вирішити три основні проблеми: ендокринологічну, акушерську та перинатологічну.

Вирішення ендокринологічного завдання полягає в компенсації ДТЗ у жінки до вагітності, правильному

Адреса для листування з авторами:

Паньків Володимир Іванович

E-mail: endocr@i.ua

© Паньків В.І., Паєнок О.С., Костів М.О., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

підборі дози тиреостатичного препарату під час гестації, а також профілактиці рецидиву ДТЗ під час вагітності та в післяпологовому періоді. Акушерське завдання включає профілактику ускладнень вагітності, вибір терміну та методу розродження. В плані перинатальної охорони плода слід створити умови для народження життєздатної дитини без вроджених вад розвитку. Безумовно, рішення всіх цих завдань здійснюються одночасно, і кінцевою метою є поліпшення материнських і перинатальних наслідків у вагітних жінок із ДТЗ.

Фахівцями акушерської ендокринології приділяється постійна увага розробці оптимальних варіантів ведення вагітності та пологів у жінок із ДТЗ. Істотне місце в даних розробках відводиться пошуку адекватних методів прогнозування перебігу і наслідків вагітності при даній патології. Однак у більшості випадків використовуються критерії прогнозу, що включають у себе або анамнестичні дані без урахування характеру перебігу даної вагітності, або результати обстеження вагітної і плода у III триместрі вагітності. Це не дозволяє відкоригувати вплив ДТЗ і ускладнень вагітності на ріст і розвиток плода і поліпшити результати перебігу гестації. При цьому ефективність прогнозування та лікувальних заходів виявляється незначною, і перинатальна захворюваність і смертність у цій групі пацієнток продовжують залишатися сьогодні більш високими, ніж в популяції.

Тиреотоксикоз при пухлинах трофобласта пов'язаний із патологічно високим виробленням хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), який має здатність стимулювати функцію ЩЗ і може викликати тиреотоксикоз у пацієнток із трофобластичною хворобою. ХГЛ за структурою схожий із тиреотропним гормоном гіпофіза (ТТГ): гормони мають однакові α -субодиниці і специфічні β -субодиниці. Підвищення рівня ХГЛ на 10 000 призводить до підвищення рівня вільного тироксину (vT_4) на 0,6 ммоль/л і зниження базального рівня ТТГ на 0,1 мМО/л. При міхуровому заносі та хоріонаденокарциномі, коли має місце значна секреція ХГЛ, часто розвивається клінічно виражений тиреотоксикоз, який і підтверджується лабораторно, а після оперативного лікування цих захворювань відбувається швидке відновлення еутиреозу [11].

Відомості про частоту даного захворювання у вагітних суперечливі. Існує думка, що ДТЗ є другою за частотою, після цукрового діабету, ендокринопатією у вагітних. Заданими D. Glinoe (1998), частота ДТЗ під час вагітності досягає 4 % [80]. Однак більшість дослідників вважає, що частота ДТЗ під час вагітності не перевищує 0,2 % [13].

Частота тиреотоксикозу серед дорослого населення в умовах помірного і легкого йодного дефіциту досягає 5 %, проте в той самий час при випадковій вибірці жінок на різних термінах вагітності цими ж дослідниками тиреотоксикоз не виявляють [7].

Проведено дослідження реальної поширеності тиреоїдної патології серед вагітних, в яке було включено 336 жінок на різних термінах гестації. Істинний тиреотоксикоз (обумовлений ДТЗ) був виявлений в однієї вагітної, що становило 0,3 %. Фізіологічне зниження рівня ТТГ менше 120,5 мМО/л, обумовлене транзиторним гестаційним

тиреотоксикозом (ТГТ), зазначалося у 3,97 % вагітних, які обстежені в I і II триместрах вагітності [14].

Клінічна діагностика ДТЗ під час вагітності затруднена, тому що такі значно поширені ознаки вагітності, як неспокій, пітливість, дратівливість, швидка втомлюваність, тахікардія, вегетативні розлади, зростання серцевого викиду, характерні і для тиреотоксикозу [15].

Підставою для встановлення діагнозу ДТЗ при вагітності є наступні клінічні симптоми, інструментальні та лабораторні дані.

1. Типова клінічна картина тиреотоксикозу.

Для тиреотоксикозу у вагітних характерні виражене серцебиття (пульс більше 100 ударів за 1 хвилину), високий пульсовий тиск, м'язова слабкість, емоційна лабільність, свербіж шкіри, тремор рук. Можуть посилюватися такі симптоми вагітності, як загальна слабкість, пітливість, знижена толерантність до фізичних навантажень [7].

2. Дифузне збільшення ЩЗ при пальпації, особливо в регіонах йодного дефіциту.

3. Збільшення об'єму ЩЗ, дифузне зниження ехогенності і неоднорідність залози при ультразвуковому дослідженні (УЗД).

4. Високий рівень вільних форм тиреоїдних гормонів (вільний трийодтиронін (vT_3) і vT_4) і низький вміст ТТГ в крові (при ДТЗ рівень ТТГ зазвичай нижчий 0,1 мОд/л). Слід враховувати, що дослідження рівня ТТГ не завжди буває інформативним, тому що у ранні терміни вагітності і при відсутності тиреотоксикозу відбувається зниження рівня ТТГ через вплив ХГЛ [16].

Крім того, типовою помилкою інтерпретації результатів дослідження гормональної функції ЩЗ у вагітних можна вважати визначення загальних фракцій тиреоїдних гормонів (загальний тироксин (zT_4) і загальний трийодтиронін (zT_3)) в крові, а не vT_4 і vT_3 . Зростання здатності білків до зв'язування плазми та тканин під час вагітності призводить до підвищення в крові рівнів zT_4 і zT_3 (приблизно в 1,5 раза), що не відображає справжнього функціонального стану ЩЗ і може призвести до грубої діагностичної помилки [17].

5. Наявність тиреостимулюючих антитіл (АТ-рТТГ) і антитиреоїдних антитіл (до мікросомального антигену, АТ-ТГ і АТ-ТПО).

ДТЗ у I триместрі вагітності необхідно диференціювати з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом, який є крайнім виявом стимуляції ЩЗ ХГЛ [17].

Диференціальна діагностика тиреотоксикозу і ТГТ затруднена, оскільки молекули ХГЛ і ТТГ складаються з однакових α - і схожих β -субодиниць, що дозволяє ХГЛ впливати на рецептори ТТГ і справляти стимулюючий вплив на ЩЗ (причому цей вплив найбільш виражений у перші тижні вагітності). Діючи як слабкий «аналог» ТТГ, ХГЛ викликає невелике підвищення сироваткового рівня vT_4 і vT_3 та зниження сироваткового рівня ТТГ [12] (табл. 1).

У більшості здорових вагітних стимулюючий ефект ХГЛ на ЩЗ є коротким і не призводить до клінічно значущих наслідків. У I триместрі у 20 % вагітних на піку секреції ХГЛ виявляються концентрації ТТГ, нижчі від нормальних значень [18].

Пік концентрації ХГЛ припадає на 10–12-й тиждень вагітності, при цьому максимальному рівню ХГЛ відповідає мінімальна концентрація ТТГ. Зниження концентрації ТТГ у 10 % випадків супроводжується збільшенням рівня в T_4 вище нормальних меж. Лише у 1,5 % усіх вагітних у I триместрі зниження концентрації ТТГ і підвищення рівня в T_3 і в T_4 супроводжується клінічною картиною тиреотоксикозу і часто асоціюється з нестримною блювотою вагітних, що ускладнює його діагностику [1].

У тяжких випадках, що характеризуються вираженою і тривалою нудотою і блювотою на початку вагітності, відбувається зниження маси тіла на 5 %, розвиваються дегідратація і кетоацидоз [19].

ТТГ трапляється серед вагітних частіше, ніж істинний тиреотоксикоз, має сприятливий прогноз і не є загрозою для патологічного розвитку плода. Цей стан зазвичай має тимчасовий характер, самостійно минає до II триместру вагітності і не потребує лікування тиреостатичними препаратами. Таким чином, симптоматика ДТЗ при вагітності має специфічні відмінності і може бути наслідком не тільки автоімунного процесу в ЩЗ, але також метаболічних і гормональних змін, притаманних самій вагітності [21].

Багато дослідників вважають, що перебіг ДТЗ погіршується в I триместрі вагітності, а з початком II триместру спостерігається прогресивне поліпшення [7]. Існує точка зору, що вагітні жінки з м'яким тиреотоксикозом можуть не отримувати лікування під час вагітності. Інші автори вказують на ризик рецидиву ДТЗ під час вагітності.

Початок вагітності, як правило, супроводжується наростанням симптомів ДТЗ. Подальший перебіг залежить від форми захворювання: при легкій формі зі збільшенням терміну вагітності, за спостереженнями автора, нерідко спостерігався еутиреоїдний стан. При захворюванні се-

редньої тяжкості та тяжкій формі вагітність поглиблювала тяжкість процесу, що найчастіше виражалось в розвитку серцево-судинних розладів [23].

Зменшення симптомів тиреотоксикозу в процесі вагітності може бути обумовлене зниженням рівня концентрації стимулюючих АТ-рТТГ і підвищенням блокуючих АТ-рТТГ. Однак існує точка зору, що кількість антитиреоїдних антитіл може змінюватися під час вагітності, але їх рівень, найчастіше, не корелює з клінічним перебігом тиреотоксикозу [18].

На високий ризик рецидиву ДТЗ після розродження вказують багато авторів з різних країн, 37 % матерів мали післяпологовий рецидив захворювання [7, 17]. Частота дебюту ДТЗ після пологів становить 10 % усіх післяпологових захворювань ЩЗ [24].

Усі дослідники однакостайні в думці, що нелікований ДТЗ призводить до високої частоти гестаційних ускладнень для матері і плода. Ускладнення вагітності за даної патології у матері, за даними деяких авторів, досягають 55 %. Відомо, що захворювання ЩЗ, які супроводжуються порушенням її функції, справляють виражений негативний вплив на процеси ембріогенезу, плаценталії протягом вагітності [7].

За даними багатьох авторів, нелікований ДТЗ може призводити і до передчасних пологів. Загроза передчасних пологів виникла у 24 (18,3 %) хворих, і у 7 із них відбулися передчасні пологи в терміни 28–36 тижнів вагітності [23]. Загроза переривання вагітності є найхарактернішим ускладненням вагітності у пацієнток із ДТЗ і зумовлена підвищенням вмістом тиреоїдних гормонів [19].

Багато дослідників вказують, що вагітність на тлі нелікованого ДТЗ нерідко призводить до синдрому затримки розвитку плода (СЗРП) та народження плода з низькою масою тіла [18].

Таблиця 1. Диференціальна діагностика ДТЗ і транзиторного гестаційного тиреотоксикозу (тиреотоксикозу вагітних) [6, 20]

Тиреотоксикоз вагітних	Транзиторийний гестаційний тиреотоксикоз
Безсимптомний перебіг або симптоми, що характерні для вагітності з нормальним перебігом: серцебиття, нудота, слабкість, блювання, вегетативні порушення та ін.	Виражені симптоми тиреотоксикозу: стійка тахікардія (у тому числі і в спокої), високий пульсовий тиск, зниження маси тіла або відсутність збільшення ваги відповідно до терміну вагітності
Немає попередніх захворювань ЩЗ	Попередні автоімунні захворювання ЩЗ
Ендокринна офтальмопатія відсутня	Часто ендокринна офтальмопатія
Розвивається в ранні терміни вагітності	Різка погіршення перебігу захворювання в ранні терміни вагітності
Титри антитіл до ЩЗ не підвищені	Високі титри АТ-ТПО і АТ-рТТГ
При УЗД структура ЩЗ без змін, об'єм ЩЗ нормальний або збільшений (без структурних змін, тобто еутиреоїдний зоб)	При УЗД знижена або підвищена ехогенність тканини ЩЗ, неоднорідність структури, часто збільшення об'єму ЩЗ
Невелике підвищення рівня в T_4 і зниження ТТГ у поєднанні зі значним підвищенням рівня ХГЛ в крові > 100 000 Од/л	Виражене пригнічення рівня ТТГ, підвищення вільного T_4 при звичайному для терміну вагітності рівні ХГЛ
З підвищеною частотою зустрічається при багатоплідній вагітності або міхуровому заносі	–
У динаміці при збільшенні терміну вагітності рівні ТТГ і в T_4 повертаються до норми	Рівень в T_4 при збільшенні терміну вагітності залишається значно підвищеним або прогресивно підвищується

ДТЗ матері в III триместрі може призводити до ризику народження дітей з низькою масою тіла (незалежно від ризику виникнення неонатального тиреотоксикозу). За даними робіт останніх років, ФПН у вагітних із ДТЗ виявлена у 33 %. Однак існує думка, що в разі ДТЗ у матері ризик виникнення вад розвитку внутрішньоутробної затримки розвитку плода не дуже високий [11]. Можливо, це пов'язано з різною тривалістю та ступенем тяжкості захворювання у пацієнок, які спостерігалися різними дослідниками.

Частота прееклампсії у вагітних із ДТЗ становить 18,3 %, у тому числі тяжких форм — у 5 пацієнок з 24 (3,8 % із загального числа).

На даний час існують три основні методи лікування ДТЗ поза вагітністю: тиреостатична терапія, хірургічне лікування і радіоїодтерапія.

Кожен із цих методів має свої показання і повинен вибиратися для хворих індивідуально. Хворі на ДТЗ повинні отримувати тиреостатичну терапію від 12 до 18 місяців і більше з метою досягнення тривалої ремісії.

Радіоактивна терапія широко використовується для лікування ДТЗ поза вагітністю. Це терапія вибору 69 % ендокринологів у США. В Європі аналогічний показник становить 22 %, в Японії — 11 %. Радіоактивна терапія абсолютно протипоказана під час вагітності, оскільки тканина ЩЗ плода може бути зруйнована. Поряд із цим є повідомлення про застосування радіоїодтерапії в терміні вагітності від 8 до 19 тижнів без подальшого розвитку гіпотиреозу у плода. І тим не менше при направленні пацієнтки на радіоактивну терапію доцільно провести тест на вагітність [25].

Хірургічне лікування може застосовуватися і під час вагітності [16], проте в даний час показання до даного виду лікування під час вагітності значно звужені.

Хірургічне лікування з приводу ДТЗ під час вагітності рекомендується лише у виняткових випадках, таких як відмова пацієнтки від прийому тиреостатичних препаратів (алергія, лейкопенія); необхідність використання високих доз тиреостатиків для підтримки стану еутиреозу у матері; зоб дуже великого розміру з симптомами стиснення прилеглих органів (трахея і стравохід) [28].

Раніше існувала точка зору, що для проведення оперативного лікування цілком підходить I триместр вагітності. У даний час більшість авторів вважає, що найбільш сприятливий час для операції — II триместр, коли ризик оперативного лікування для матері та плода мінімальний. Вважається, що оперативне лікування вагітних із ДТЗ

дозволяє уникнути негативного впливу тиреотоксикозу на плід і сприяє нормальному перебігу вагітності і пологів.

Метою хірургічного лікування є досягнення еутиреозу, зниження ризику вторинного гіпотиреозу і рецидиву ДТЗ, а також ускладнень, пов'язаних із пораненням поворотного нерва і розвитку гіпопаратиреозу. Під час операції доцільне збереження тканини ЩЗ для отримання післяопераційного еутиреозу. В даний час рекомендована резекція ЩЗ (тиреоїдектомія) [28].

Хірургічне лікування під час вагітності може збільшити ризик самовільного викидня і передчасних пологів [7]. Для сприятливого результату операції та подальшого перебігу вагітності необхідне проведення передопераційної підготовки. У комплексну підготовку до операції повинні бути включені тиреостатичні препарати в мінімальних дозах, а також спазмолітична і седативна терапія [28].

Побічні ефекти лікування похідними тіосечовини наведені в табл. 2.

Агранулоцитоз визначається при вмісті гранулоцитів менше 500 на 1 мл і найбільш часто розвивається в перші 3—4 місяці від початку терапії. Клінічно агранулоцитоз може розвинути раптово, так що рутинне дослідження кількості лейкоцитів у загальному аналізі крові в ряді випадків не передбачає його розвитку. Дане ускладнення проявляється лихоманкою, болями в горлі, підйомом температури, приєднанням інфекційного ураження слизової рота та гортані.

При лікуванні хворих на ДТЗ буває важко визначити, чи є низька кількість гранулоцитів транзиторною або це зниження в подальшому призведе до агранулоцитозу. Деякі автори рекомендують проводити базальне дослідження кількості лейкоцитів. При нормальній вихідній кількості лейкоцитів чи зниженні їх до $1,5 \cdot 10^7$ /л рекомендується перервати терапію. Крім скасування тиреостатичного препарату, лікування агранулоцитозу має на увазі призначення антибіотиків широкого спектра дії і глюкокортикоїдів [28].

Проблема лікування ДТЗ у вагітних тривалий час була дискусійною. У літературі відсутня єдина думка щодо вибору методу лікування даної патології з огляду на можливі тератогенні ефекти тиреостатичних препаратів на плід. Однак неконтрольований тиреотоксикоз у вагітної може викликати вроджені вади розвитку плода, а сприятливий ефект лікування невеликими дозами метимазолу перевершує його тератогенний ефект [1].

Ще не так давно деякі дослідники вважали, що ДТЗ є медичним показанням до переривання вагітності в терміні до 12 тижнів вагітності. В даний час консервативне

Таблиця 2. Побічні ефекти лікування похідними тіосечовини [28]

Малі ефекти	Поширені (1–5 %)	Висип, кропив'янка; свербіж шкіри; транзиторна гранулоцитопенія
	Менш поширені	Артралгія, міалгія; пропасниця
	Рідкісні	Шлунково-кишкові розлади; порушення смаку та нюху (метимазол); артрит
Великі ефекти	Рідкісні (0,2–0,5 %)	Агранулоцитоз
	Дуже рідкісні	Тяжкий васкуліт; системний люпусподібний синдром; холестатична жовтяниця (метимазол); токсичний гепатит (пропіцил); апластична анемія; тромбоцитопенія, гіпопротромбінемія; гіпоглікемія (викликана утворенням антиінсулінових антитіл)

лікування вагітних із ДТЗ є загальноновизнаним, мета якого — забезпечення еутиреоїдного стану [17].

Думки з приводу проникності плаценти для тиреоїдних гормонів і тиреостатиків тривалий час були суперечливими. Одні дослідники вважали, що плацента вільно прохідна для тироксину і трийодтироніну в обох напрямках, у той час як ТТГ через плацентарний бар'єр не проникає [31].

Інші дослідники дотримувалися дещо іншої думки: плацентарний бар'єр нездоланий ні для тиреоїдних гормонів, ні для ТТГ [1]. Завдяки дослідженням останніх років тривалий час загальноприйнятий факт щодо непроникності плаценти для тиреоїдних гормонів визнаний неправильним. У даний час не викликає сумніву факт проникнення T_4 матері через плаценту, особливо в I триместрі вагітності.

Крім тироксину, через плаценту проникають йод і антитиреоїдні антитіла. За сучасними уявленнями, плацента частково проникна для тиреоїдних гормонів, і T_4 визначається в амніотичних водах плода до 12 тижнів, тобто до того як починає функціонувати ЩЗ плода [26].

Тиреостатична терапія — терапія вибору під час вагітності. При порівнянні лікувального ефекту пропіцилу та метимазолу думки дослідників розходяться. Ряд авторів вказує на те, що метимазол і пропіцил однаково ефективні в лікуванні тиреотоксикозу при вагітності, і результати їх застосування не мають клінічних відмінностей. Обидва препарати — метимазол і пропіцил — можуть застосовуватися під час вагітності, але, проникаючи через плаценту і маючи однакоvu кінетику, можуть призводити до розвитку у плода фетального зоба та гіпотиреозу. Ці ускладнення є дозозалежними [32, 33].

Пропіцил, який більшою мірою зв'язується з альбуміном плазми та гірше проникає через плаценту, теоретично має перевагу перед метимазолом і тіамазолом, але на практиці ці відмінності не мають принципового значення, і в деяких роботах було доведено, що проникність плаценти для тиреостатиків не визначається їх здатністю зв'язуватися з білками. Відносно ж блокуючого ефекту на ЩЗ плода пропіцил також не має переваг перед застосуванням похідних імідазолу [30, 32].

У США пропіцил традиційно має перевагу перед метимазолом під час вагітності у зв'язку з меншим проникненням через плаценту і епітелій молочної залози, а також з огляду на наявність повідомлень про зв'язок застосування мерказолілу з аплазією шкіри у новонароджених та іншими рідкісними вадами розвитку. Але при цьому метимазол і інші похідні карбімазолу широко використовуються в усьому світі. І все ж для лікування вагітних із ДТЗ переважно використовувати пропіцил, тому що він меншою мірою проникає через плаценту і не має повідомлень про його тератогенний ефект [30].

Оскільки тиреостатичні препарати більшою чи меншою мірою проникають через плаценту, їх застосування впливає на перинатальні наслідки. Тому рекомендується підтримувати сироваткові концентрації T_4 на верхній межі норми і концентрації ТТГ на нижній межі норми при застосуванні мінімальних доз тиреостатичних препаратів [16, 33].

На доцільність застосування низьких доз тиреостатичних препаратів під час вагітності (5 мг мерказолілу

або 50 мг пропіцилу щодня) вказують автори з Японії [26]. Доза тиреостатичних препаратів повинна бути постійно коригованою для запобігання можливому ризику розвитку гіпотиреозу у матері та плода [31].

На думку деяких дослідників, при діагностуванні тиреотоксикозу середньої тяжкості або тяжкої форми початкова доза пропіцилу повинна становити 100 мг кожні 8 годин. У більш легких випадках доза може бути знижена. У тому випадку, якщо пацієнтка приймала метимазол до настання вагітності, доцільно перейти на прийом пропіцилу на етапі планування вагітності або в I триместрі в період органогенезу [30]. Оптимальною дозою пропіцилу є не більше 50 мг 2 рази на день. Доза препарату, що перевищує 200 мг на день, часто призводить до формування зоба та гіпотиреозу у новонародженого [16].

Усі дослідники солідарні, що при лікуванні вагітних із ДТЗ необхідно не рідше 1 раз на місяць перевіряти функцію ЩЗ і клінічний стан матері та плода. Для контролю тиреоїдної функції у матері визначаються рівні ТТГ і T_4 . Існує думка, що метою лікування ДТЗ під час вагітності є підтримка м'якого гіпертиреозу у матері (про що свідчить низька концентрація сироваткового ТТГ), що перешкоджає розвитку гіпотиреозу у плода [19]. Прагнути нормалізувати рівень ТТГ не потрібно, бо він може залишатися пригніченим протягом усієї вагітності.

Деякі автори вважають, що в міру прогресування вагітності необхідне зменшення дози тиреостатичних препаратів і часто навіть можлива їх повна відміна після шостого місяця вагітності [17]. На думку деяких дослідників, у кінці II триместру вагітності тиреостатичні препарати можуть бути скасовані, проте за їхніми ж даними, 37 % матерів мали післяпологовий рецидив захворювання [25].

Застосування L-тироксину в поєднанні з тіонамідами (схема «блокуй і заміщай») не рекомендується протягом вагітності. L-тироксин незначно проникає через плаценту, створюючи великі труднощі для визначення мінімальних доз тіонамідів, необхідних для контролю ефективності лікування тиреотоксикозу матері. Крім цього, при застосуванні схеми «блокуй і заміщай» зазвичай потрібні великі дози тиреостатичних препаратів, що збільшують небезпеку негативного впливу на плід і викликають у нього тяжкий гіпотиреоз.

Адекватна терапія тиреостатичними препаратами призводить до сприятливого результату для матері і плода [34].

Легкі випадки ендокринної офтальмопатії не потребують лікування. У випадках, що ускладнені диплопією, проптозом, оптичною нейропатією, може бути призначена терапія кортикостероїдами, навіть великими дозами. Ризик можливого негативного ефекту на потомство низький. При неефективності медикаментозної терапії оперативне лікування ендокринної офтальмопатії можливе в II триместрі вагітності [28].

β -блокатори у вагітних можуть використовуватися для ліквідації симптомів тиреотоксикозу у вагітних. Ці препарати не мають тератогенного ефекту, але застосування їх обмежене у зв'язку з їх трансплацентарним переходом і негативною дією на плід у вигляді: затримки внутріш-

ньоутробного росту, брадикардії, гіпоглікемії у новонароджених, пригнічення дихання, а також підвищення тону мати [35].

Є повідомлення про зростання ризику самовільного переривання вагітності при використанні пропранололу та тиреостатичних препаратів на відміну від вагітних, у яких застосовувалися тільки тиреостатичні препарати. Тому ці препарати повинні застосовуватися тільки у тих пацієнток, у яких є виражена картина захворювання. Застосування β -адреноблокаторів для лікування вагітних із ДТЗ можливе, але не довше 4–6 тижнів. Тривале використання великих доз β -адреноблокаторів (наприклад, обзидану в дозі 120–160 мг) небажано, і вони можуть бути використані тільки протягом короткого періоду для підготовки до оперативного лікування, для лікування прееклампсії або при розвитку тиреотоксичного кризу. Препаратами вибору можуть бути селективні β -адреноблокатори (атенолол, небіволол). При ДТЗ призначення препаратів йоду вагітним протипоказано [19].

Жінки, які планують вагітність, можуть отримати лікування радіоактивним йодом або хірургічне лікування за 6 місяців до її настання, щоб уникнути необхідності застосування тиреостатичних препаратів під час вагітності, у хворих із ДТЗ має бути досягнутий еутиреоїдний стан до запліднення [6].

Динамічне спостереження за вагітною ендокринологом при компенсованому ДТЗ проводиться 1 раз на 3 тижні, акушер-гінекологом — згідно з клінічними протоколами. При декомпенсованому перебігу ДТЗ регулярність спостереження ендокринологом становить не менше одного разу на 2 тижні або при необхідності частіше, акушер-гінекологом — один раз на 2 тижні. Підбір тиреостатичного препарату і компенсований перебіг ДТЗ при відсутності гестаційних ускладнень і ускладнень тиреостатичної терапії не потребує стаціонарного лікування.

При ДТЗ доцільно проводити оцінку стану плода, у першу чергу за розрахунком його біофізичного профілю (БПП) у поєднанні з даними доплерометрії. Акушерська тактика в основному визначається оцінкою БПП (табл. 3). Наявність термінального патологічного кровотоку в артеріях пуповини або аорті плода є показанням до термінового розродження шляхом кесаревого розтину.

Порушення функціонального стану ФПК при ДТЗ характеризуються пригніченням гормональної функції (зниження рівня плацентарного лактогену, прогестерону і фетального альфа-фетопротеїну), зменшенням показників БПП, погіршенням матково-плацентарно-плодової гемодинаміки. Первинною ланкою при цьому вважається порушення системи мікроциркуляції плаценти, оцінка показників кровотоку, яка дозволяє прогнозувати формування плацентарної недостатності, проявами якої є дистрес плода (30 %) і затримка його росту (31,9 %). Зважаючи на важливу роль, яку відіграє плацента в регуляції гормонального статусу у вагітних, саме порушення функції плаценти є пусковим механізмом для розвитку акушерських і перинатальних ускладнень при ДТЗ.

Таким чином, комплексна функціональна оцінка стану плода, за даними сучасних методів дослідження (гормони, кардіотокографія (КТГ), біофізичний профіль плода, доплерометрія), дозволяє більш повноцінно і своєчасно провести антенатальну діагностику та успішно прогнозувати перебіг і наслідки вагітності у жінок із плацентарною недостатністю та СЗРП на тлі ДТЗ (рис. 1).

Основною умовою успішного проведення пологів у жінок із ДТЗ є досягнення до моменту розродження стійкого клінічного і біохімічного еутиреозу. Методом збудження пологової діяльності є амніотомія. У пологах здійснюється ретельне спостереження за станом серцево-судинної системи (контроль артеріального тиску і частоти серцевих скорочень) роділлі, постійний моніторинг за станом плода і характером пологової діяльності. На початку першого періоду пологів призначають 20–30 мг тіамазолу для профілактики післяпологової тиреотоксичної кризи. На початку другого періоду пологів вводять глюкокортикоїди: 75–100 мг гідрокортизону або 30–60 мг преднізолону внутрішньом'язово. У пологах для обробки шкірних покривів забороняється використання концентрованих розчинів йоду, оскільки надлишок йоду може різко погіршити перебіг тиреотоксикозу.

При веденні пологів у жінок із ДТЗ необхідно враховувати ще й деякі особливості, наприклад, що у жінок досить часто (від 10 до 20 %) спостерігаються передчасні пологи, що потребує ретельного ведення їх в інтересах плода. Пологи в більшості випадків перебігають без ускладнень,

Таблиця 3. Тактика ведення вагітності при ДТЗ залежно від оцінки біофізичного профілю плода

Оцінка БПП (бал)	Інтерпретація	Ведення вагітних
10	Нормальний стан плода	Відсутні показання для втручання з боку плода, повторення тесту 1 раз на тиждень
7–10 — при нормальній кількості вод	Нормальний стан плода	Відсутні показання для втручання з боку плода, повтор тесту за показаннями
7–8 — при маловодді	Підозра на хронічну гіпоксію плода	Розродження
5–6	Ознаки гіпоксії плода	При маловодді — розродження; при нормальній кількості вод і зрілій шийці матки — розродження; при повторному — розродження. При повторному БПП > 6 — спостереження і повтор за показаннями
3–4	Гіпоксія плода	Повтор БПП у цей день, якщо БПП < 6 — розродження
0–2	Гостра гіпоксія плода	Розродження

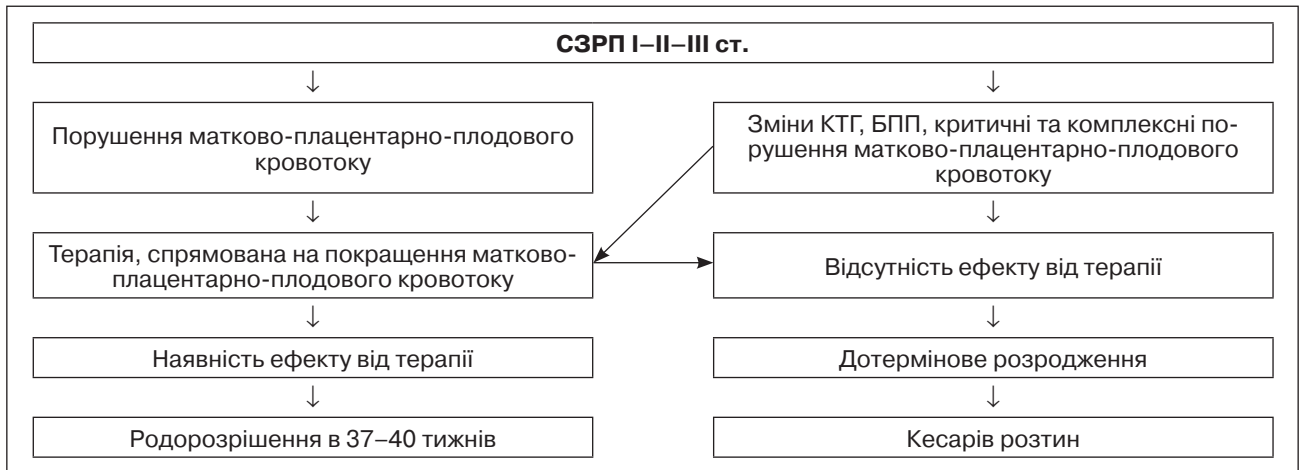


Рисунок 1. Схема ведення вагітності при СЗРП у жінок із ДТЗ

проте наголошується на прискоренні перебігу родового процесу через підвищену функцію ЩЗ. У зв'язку зі швидкими пологам, а також порушеннями в системі згортання крові виникає небезпека кровотеч у послідовому і ранньому післяпологовому періодах. Тому таким хворим необхідно проводити профілактику кровотечі в пологах.

Особливістю післяпологового періоду у цих хворих є загострення тиреотоксикозу, що виникають досить часто, особливо в зв'язку з лактацією. Під час лактації застосовувати антитиреоїдні засоби не можна, тому необхідне припинення лактації та інтенсивне лікування тиреотоксикозу.

Слід зупинитися на діагностиці гіпотиреозу новонароджених. Ці діти мають характерний зовнішній вигляд: набрякла суха шкіра, холодна на дотик, пергаментні кістки черепа, западання перенісся, товста коротка шия, язик збільшений, нерідко наявна пупкова грижа. Характерним є гіпотонія, гіпотермія, брадикардія, тривала жовтяниця. Важливим є рентгенологічне дослідження трубчастих кісток, при цьому в епіфізах не визначаються ядра окостеніння. Приблизно у 50 % дітей при народженні не виявляється відхилень у розвитку, період новонародженості перебігає без ускладнень. Однак при подальшому спостереженні за станом цих дітей виявляються певні особливості їх розвитку.

У новонароджених від матерів із ДТЗ порівняно з популяційними показниками вища частота внутрішньоутробної гіпоксії та асфіксії, частота і вираженість затримки внутрішньоутробного розвитку плода, інших ускладнень (недоношеність, аспірація, вроджені anomalies розвитку, респіраторний дистрес-синдром), що потребує у 10–12 % дітей своєчасного переведення на етапне виходжування. У дітей від матерів із ДТЗ підвищений ризик порушень функції ЩЗ, у зв'язку з чим новонароджені потребують своєчасного дослідження тиреоїдного статусу і, при необхідності, в подальшому спостереження в дитячого ендокринолога.

Частота anomalies розвитку плода при захворюваннях ЩЗ у матері становить 18–25 %. Найбільш часті при цьому ураження центральної нервової системи (гідроцефалія, мікроцефалія, хвороба Дауна, функціональні порушення) та ендокринної системи (вроджений гіпотиреоз, тиреотоксикоз) [2].

Проведені дослідження з вивчення здоров'я дітей від матерів із ДТЗ показали, що коефіцієнт інтелекту дітей, які внутрішньоутробно зазнали дії тиреостатичних препаратів, не відрізнявся від норми [34], але на можливі тератогенні ефекти тиреостатичних препаратів вказують автори з Франції [31]. За їх даними, вроджені anomalies розвитку зустрілися у 3 % дітей пацієток, які приймали пропіцил, і в 2,7 % спостережень у вагітних, яким проводилася терапія метимазолом.

Американські вчені зі штату Вашингтон повідомили про 12 випадків аплазії шкіри у новонароджених від матерів із ДТЗ, у 2 спостереженнях матері отримували метимазол [32]. Серйозніші вроджені вади, такі як трахеостравохідна норича або атрезія хоан, також можуть бути пов'язані із застосуванням метимазолу, хоча цей взаємозв'язок сумнівний.

Є повідомлення про двосторонню агенезію нирок (Potter's syndrome) у новонародженого від матері з ДТЗ, яка одержувала метимазол в ранньому терміні вагітності, дитина померла через 2 дні після пологів [10].

Відомо, що закладка ЩЗ у плода відбувається на 4–5-му тижні внутрішньоутробного розвитку, на 10–12-му тижні вона набуває здатності накопичувати йод і синтезувати йодтироніни, а до 16–17-го тижня ЩЗ плода повністю диференційована і функціонує, з 20-го тижня рецептори стають чутливі до дії антитіл до рТТГ.

Неонатальний гіпотиреоз може бути пов'язаний і з низькими титрами АТ-рТТГ і частіше розвивається при застосуванні високих доз тиреостатичних препаратів у матері (більше 150 мг пропіцилу на день, або більше 15 мг мерказолілу на день, або більше 100 мг бензилтіоурацилу) [30].

Частота вродженого тиреотоксикозу при ДТЗ у матері становить 1,7 %. S.I. Mandel et al. (2001) описують випадки народження дітей із неонатальним тиреотоксикозом від матерів, які отримували лікування в зв'язку з ДТЗ [30].

Фетальний тиреотоксикоз розвивається тоді, коли функція зрілої ЩЗ плода стимулюється достатньою кількістю імуноглобулінів із крові матері. Це може статися приблизно після 25-го тижня гестації. Є пряма кореляція між тяжкістю захворювання матері, неонатальним тиреотоксикозом і рівнем антитіл до рТТГ в крові [9].

До ранніх симптомів неонатального тиреотоксикозу відносяться: гіперзбудливість, гіпертензія, низька маса тіла при народженні та збільшення ЩЗ. Більш пізній початок (від 5 до 10 днів після пологів) неонатального тиреотоксикозу може бути у новонароджених від матерів, які отримували тиреостатичну терапію до розродження. У цій ситуації трансплацентарний пасаж тіонамідів пригнічує плодовий синтез гормонів ЩЗ, але після пологів вони швидко виводяться, і АТ-рТТГ стимулюють ЩЗ плода. Такі новонароджені потребують динамічного дослідження тиреоїдної функції.

Протягом багатьох років грудне вигодовування було заборонене, якщо мати застосовує тиреостатичні препарати. В даний час відомо, що застосування тиреостатичних препаратів під час грудного вигодовування навіть протягом року не призводить до зміни тиреоїдного статусу новонароджених і не позначається негативно на їх інтелектуальному розвитку. Проте при тривалій лактації на тлі прийому тиреостатичної терапії необхідно контролювати тиреоїдну функцію дитини (ТТГ, T_3 і T_4 в 1, 3 і 6 місяців). У всіх дітей, які отримують грудне вигодовування, рівні ТТГ, vT_4 і vT_3 були нормальними протягом і після 12 місяців застосування тиреостатичних препаратів жінками, які годують [35].

Лактація у породіль із ДТЗ була достатньою в 60 % випадків, гіпогалактія діагностована у 33 %, лактація була відсутня в 7 % спостережень. Описується загострення ДТЗ у першу добу після пологів, і симптоми тиреотоксикозу наростали з початком лактації. Різке загострення захворювання у цих пацієнток стало показанням для припинення лактації та початку лікування тиреостатичними препаратами [23].

Таким чином, попри невисоку частоту спостереження ДТЗ у вагітних, дане захворювання привертає увагу дослідників багатьох країн у зв'язку з тяжкими ускладненнями вагітності і часто незадовільними перинатальними наслідками навіть на тлі тиреостатичної терапії.

У світовій практиці накопичений певний досвід ведення вагітних із ДТЗ, однак багато питань залишаються відкритими дотепер.

У серпні 2016 року опубліковані нові рекомендації Американської тиреоїдної асоціації (АТА) «Діагностика і менеджмент гіпертиреозу та інших причин тиреотоксикозу» [37]. Нові рекомендації АТА на основі доказової медицини вказують на нові парадигми лікування хворих із синдромом гіпертиреозу загалом і під час вагітності, з чіткими показаннями до операції. Зазначено, що термін «тиреотоксикоз» стосується клінічного стану, зумовленого підвищеною дією тиреоїдних гормонів, а термін «гіпертиреоз» розглядається як форма тиреотоксикозу внаслідок підвищеного синтезу і секреції гормонів ЩЗ. У США гіпертиреоз спостерігається приблизно у 1,2 % популяції, його основною причиною є хвороба Грейвса. В Україні традиційно використовується термін «дифузний токсичний зоб (ДТЗ)», не позбавлений певних недоліків. По-перше, він характеризує лише макроскопічні (дифузний зоб) і функціональні (токсичний зоб) ЩЗ, що не вважається обов'язковим для хвороби Грейвса. З одного боку, іноді збільшення ЩЗ відсутнє, з іншого — воно не завжди

дифузне. Крім того, дифузне збільшення ЩЗ у поєднанні з тиреотоксикозом трапляється і при інших її захворюваннях. Використання ширшого терміна «хвороба», а не просто «токсичний зоб», більш виправдано, оскільки він більшою мірою підкреслює системність автоімунного процесу. До того ж майже в усьому світі використовується термін «хвороба Грейвса», а в німецькомовних країнах — «хвороба Базедова». Але повернемося до нових американських рекомендацій. На початковому етапі слід встановити етіологію тиреотоксикозу на підставі гормонального дослідження, визначення рівня антитіл до рецептора ТТГ, оцінки тиреоїдного кровотоку шляхом ультразвукового дослідження залози (у відомих рекомендаціях 2011 року вказувалося лише на визначення поглинання радіоактивного йоду). Нові настанови підкреслюють необхідність більш широкого використання рівня антитіл до рецептора ТТГ як для діагностики, так і динаміки результатів терапії ДТЗ чи його ремісії, з рекомендацією контролювати рівень антитіл через 12 і 18 місяців відповідного лікування для визначення подальшої тактики.

У вагітних жінок нові настанови закликають до визначення рівня антитіл до рТТГ упродовж першого триместру незалежно від методу попереднього лікування тиреотоксикозу. При підвищеному титрі радять повторити аналіз у 18–22 тижні вагітності. За умов позитивного титру антитіл у третьому триместрі рекомендується обстеження новонародженого для виключення можливого гіпертиреозу. Документ 2011 року радив контролювати рівень антитіл до рецептора ТТГ лише один раз у другому триместрі.

У минулому у США рекомендували припинити тиреостатичну терапію в період від 12 до 18 місяців і, якщо у пацієнта не досягалася ремісія, проводили тиреоїдектомію або лікування радіоактивним йодом. Ця порада передусім ґрунтувалася на потенційній небезпеці виникнення серйозних побічних ефектів лікарських засобів, зокрема агранулоцитозу та уражень печінки. У той же час медикаментозна тиреостатична терапія у країнах Європи та Азії проводилася більш тривалий час. Останніми роками встановлено, що зазначені ускладнення медикаментозної терапії ДТЗ здебільшого трапляються саме в перші 180 днів лікування. Віддалені ризики тиреостатичної терапії не підтверджуються результатами поточних досліджень. Крім того, в окремих дослідженнях встановлена безпека тривалого (до 10 років) використання тиреостатичних препаратів.

У нових рекомендаціях все ще пропонується радикальне лікування (тиреоїдектомія або використання радіоактивного йоду) як вибір для пацієнтів, які не досягнули ремісії в період від 12 до 18 місяців. Однак і продовження медикаментозного тиреостатичного лікування відтепер також рекомендується на розгляд пацієнта. Якщо пацієнт надає перевагу медикаментозному лікуванню, його слід продовжувати за відсутності надійних контраргументів (це не стосується жінок репродуктивного віку). Навіть при вузловому токсичному зобі, при якому тяжко досягнути ремісії, нові рекомендації пропонують використання антитиреоїдних препаратів як вибір пацієнта. Цікаво, що в 2011 року лише 41 % тиреоїдологів у США віддавали перевагу тривалому застосуванню тиреостатичних пре-

паратів порівняно з 86 % — в Європі. З іншого боку, 59 % спеціалістів у США вважали, що раннє радикальне лікування (тиреоїдектомія або радіоактивний йод) є найкращим підходом для пацієнтів з ДТЗ порівняно з лише 14 % — в Європі.

Менеджмент гіпертиреозу у вагітних жінок і при плануванні вагітності залишається клінічною загадкою. Інформація стосовно тератогенності як метимазолу, так і пропілтіоурацилу, неоднозначна. Загалом нові настанови 2016 року радять використання метимазолу у більшості пацієнтів, які отримують медикаментозну тиреостатичну терапію ДТЗ, за винятком першого триместру вагітності, коли доцільніше призначення пропілтіоурацилу. Однак у 2011 році американська Food and Drug Administration вказала на ризик використання пропілтіоурацилу щодо виникнення печінкової недостатності. Нові дані з Данського реєстру здоров'я вказують, що використання пропілтіоурацилу в першому триместрі вагітності також супроводжувалося зростанням частоти природжених дефектів плода на 2,3 %. Зазначається, що у жінок на тлі прийому як пропілтіоурацилу, так і метимазолу впродовж вагітності спостерігалася більш висока частота природжених дефектів плода. Зважаючи на відсутність вірогідних даних менеджменту жінок з ДТЗ, які добре компенсовані на тлі прийому метимазолу і планують вагітність, експерти рекомендують чотири рівноцінні варіанти: радикальна терапія (тиреоїдектомія, радіоактивний йод) до вагітності; переведення хворих на пропілтіоурацил перед плануванням вагітності; переведення на пропілтіоурацил з моменту діагностики вагітності; спробувати відмінити медикаментозне лікування вже з моменту настання вагітності, щотижнево контролюючи функціональний стан ЩЗ аж до повного завершення органогенезу плода [37].

Як бачимо, і в нових настановах залишаються проблемні питання. У цій ситуації можливий лише індивідуальний підхід до пацієнтки, співпраця і взаєморозуміння лікаря і пацієнтки, обґрунтований вибір методу лікування, враховуючи всі переваги і ризики. Одна можлива альтернатива згадується в нових настановах (але не пропонується як рекомендація через недостатню доказову базу). Мова йде про використання звичайного йодиду калію, який на початку ХХ століття застосовувався для лікування ДТЗ. Лише в одному японському ретроспективному дослідженні за участю 283 вагітних встановлено, що хоча призначення йодиду калію не призвело до стабільного контролю функції ЩЗ, як при вживанні метимазолу, його використання в першому триместрі було асоційоване з вірогідно нижчою частотою природжених дефектів (1,53 проти 4,14 %). Однак це лише одне дослідження, що не дозволяє зробити остаточних висновків.

Інші вагомні зміни в американських рекомендаціях 2016 року стосуються необхідності визначення рівня кальцію та вітаміну D у сироватці крові перед проведенням тиреоїдектомії з приводу ДТЗ. При встановленні недостатності чи дефіциту вітаміну D уперше рекомендується впродовж двох тижнів до оперативного втручання призначення препаратів кальцію і вітаміну D₃ з метою профілактики післяопераційної гіпокальціємії.

Список літератури

1. Щитовидная железа и репродуктивная система женщины: Пособие для врачей / Потин В.В., Крихели И.О., Логинов А.Б., Мусаева Т.Т. [и др.] / Под редакцией Э.К. Айламазян. — СПб.: Изд-во «OZON.RU», 2008. — 48 с.
2. Redmond G.P. Thyroid dysfunction and women's reproductive health / G.P. Redmond // *Thyroid*. — 2004. — Vol. 14(S. 1). — P. 5-15.
3. Балаболкин М.И. Фундаментальная и клиническая тиреологическая: руководство / Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
4. Moscicka A. The influence of iodine deficiency during pregnancy of fetal and neonatal development / A. Moscicka, J. Gadzinowski // *Ginekologia Polska*. — 2001. — Vol. 72. — P. 908-916.
5. Паньків В.І. Практична тиреологія / В.І. Паньків. — Донецьк, 2011. — 224 с.
6. Снопкова Л.В. Течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с гиперплазией щитовидной железы / Снопкова Л.В., Новикова Е.А., Черепова В.И. // *Патогенетичні аспекти фармакотерапії ендокринних захворювань: статті*. — Харків, 2002. — С. 108-109.
7. Каширова Т.В. Особенности репродуктивной функции женщин с болезнью Грейвса: Автореф. дис... канд. мед. наук / Т.В. Каширова. — М., 2008. — 24 с.
8. Hadi H.A., Strickland D. Prenatal diagnosis and management of fetal goiter caused by maternal Graves' disease // *American Journal of Perinatology*. — 1995. — Vol. 12, № 4. — P. 240-242.
9. Wallace C., Couch R., Ginsberg J. Fetal thyrotoxicosis: a case report and recommendations for prediction, diagnosis, and treatment // *Thyroid*. — 1995. — Vol. 5, № 2. — P. 125-128.
10. Rodriguez-Garcia R. Bilateral renal agenesis (Potter's syndrome) in a girl born to a hyperthyroid mother who received methimazole in early pregnancy // *Gynecol. Obstet. Mex.* — 1999. — Vol. 67. — P. 587-589.
11. Aijan R.A. Medical management of hyperthyroidism / R.A. Aijan, A.P. Weetman // *European Journal of Endocrinology*. — 2007. — Vol. 1. — P. 77-80.
12. Management of Graves Disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring / Luton D., Le Gac I., Vuillard E. [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2005. — Vol. 90, № 11. — P. 6093-6098.
13. Glinioer D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? / D. Glinioer // *Thyroid*. — 1999. — Vol. 9. — P. 631-635.
14. Распространенность тиреоидной патологии среди беременных, проживающих на территории Московской области / Петрухин В.А., Бурмукулова Ф.Ф., Шидловская Н.В., Витушко С.А., Склянкина И.В. // *Клиническая тиреологическая*. — 2004. — Т. 2, № 2. — С. 30-32.
15. Vaidya B., Anthony S., Bilous M. et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 203-207.
16. Hamburger J.I. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy // *Thyroid*. — 1992. — Vol. 2. — P. 219.
17. Glinioer D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy // *Trends Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 9. — P. 403.
18. Negro R., Schwartz A., Gismondi R., Tinelli A., Mangieri T., Stagnaro-Green A. Universal screening vs. case-finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — № 95. — P. 1699-707.

19. Alexander E.K. Here's to you, baby: A step forward in support of universal screening of thyroid function during pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 1699-1707.
20. Lazarus J.H., Premawardhana L.D. Screening for thyroid disease in pregnancy // *J. Clin. Pathol.* — 2005. — Vol. 58. — P. 449-452.
21. Gärtner R. Thyroid disorders during pregnancy / R. Gärtner // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2009. — Vol. 134, № 3.
22. Casey B.M., Dashe J.S., Wells C.E. et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 105. — P. 239-245.
23. Pop V.J., Kuijpers J.L., van Baar A.L. et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1999. — Vol. 50. — P. 149.
24. Lao N. Thyroid disorders in pregnancy / N. Lao, T. Terence // *Current Opinions in Obstetrics and Gynecology*. — 2005. — V. 17, № 2. — P. 123-127.
25. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline / Abalovich M., Amino N., Barbour L. [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2007. — Vol. 92, № 8. — P. 1-47.
26. Amino N., Yzumi Y., Hidaka Y. et al. No increase in blocking type anti-thyrotropin receptor antibodies during pregnancy in patients with Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, № 12. — P. 5871-5874.
27. Cesarean section in a patient with uncontrolled hyperthyroidism, preeclampsia, and congestive heart failure / Kagawa T., Terui K., Gotoh R. [et al.] // *Masui*. — 1996. — Vol. 45, № 2. — P. 230-234.
28. Vermiglio F., Lo Presti V.P., Moleti M. et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: A possible novel iodine deficiency disorder in developed countries // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 6054-6060.
29. Resolution of fetal goiter after discontinuation of propylthiouracil in a pregnant woman with Graves' hyperthyroidism / Ochoa Maya M.R., Frates M.C., Lee-Parritz A., Seely E.W. // *Thyroid*. — 1999. — Vol. 9, № 11. — P. 1111-1114.
30. Mandel S.J., Cooper D.S. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, № 6. — P. 2354-2359.
31. Lieutaud H. Pregnancy and the thyroid gland // *Ann. Med. Interne.* — 1999. — Vol. 150. — P. 397-407.
32. Mortimer R.H., Cannell G.R., Addison R.S. et al. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 3099.
33. Mestman J.H. Hyperthyroidism in pregnancy // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 1998. — Vol. 27, № 1. — P. 127-149.
34. Effects of transient neonatal hyperthyrotropinemia on intellectual quotient and psychomotor performance / Azji F., Afkhami M., Sarsar A., Nafarabadi M. // *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. — 2001. — Vol. 71. — P. 70-73.
35. Soldin O.P. Therapeutic drug monitoring during pregnancy and lactation: thyroid function assessment in pregnancy—challenges and solutions / O.P. Soldin // *Therapeutic Drug Monitoring*. — 2010. — Vol. 32, № 3. — P. 265-268.
36. Negro R., Schwartz A., Gismondi R. et al. Thyroid antibody positivity during pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 920-924.
37. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis // *Thyroid*. — 2016. — Vol. 26(10). — P. 1343-1421. — Doi: 10.1089/thy.2016.0229.

Отримано 24.09.16 ■

Паньків В.І.¹, Паєнок А.С.², Костів М.А.²¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, г. Львів, Україна

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ И РОЖЕНИЦ С ДИФFUЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Резюме. В статье представлены современные взгляды и данные относительно факторов риска, механизмов развития, клинических особенностей и осложнений диффузного токсического зоба во время беременности, родов, в послеродовом периоде и у новорожденных. Освещена информация о совре-

менных подходах к диагностике, лечению и профилактике указанного заболевания, что дает возможность рекомендовать ее для внедрения в практику.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, беременность, перинатальные осложнения, профилактика.

Pankiv V.I.¹, Payenok O.S.², Kostiv M.O.²¹Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine²Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine

MODERN VIEWS ON THE ALGORITHM OF MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN AND WOMEN IN LABOR WITH DIFFUSE TOXIC GOITER

Summary. The article presents the modern views and data on the risk factors, mechanisms of development, clinical features and complications of diffuse toxic goiter during the pregnancy, labor, in the postpartum period and in newborns. Information about the modern approaches to the diagnosis, treatment and

prevention of this disease has been investigated that makes it possible to recommend it for the implementation in the clinical practice.

Key words: diffuse toxic goiter, pregnancy, perinatal complications, prevention.