

УДК 618.2-06:616.441-006.5

DOI: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166111

 Булдігіна Ю.В.¹, Страфун Л.С.¹, Терехова Г.М.¹, Шляхтич С.Л.², Паньків В.І.³
¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

² Київський міський центр ендокринної хірургії, КМКЛ № 3, м. Київ, Україна

³ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Діагностика й лікування тиреотоксикозу під час вагітності й у післяпологовому періоді. Фрагмент матеріалів Клінічних рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації щодо діагностики й лікування захворювань щитоподібної залози під час вагітності й у післяпологовому періоді 2017 року

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2019;15(2):165-177. doi: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166111

Резюме. У 2017 році були опубліковані настанови Американської тиреоїдної асоціації (АТА) щодо діагностики й лікування захворювань щитоподібної залози під час вагітності й у післяпологовому періоді [1]. Це перший перегляд аналогічних рекомендацій АТА, які вперше були опубліковані в 2011 році. У зв'язку зі швидким збільшенням кількості друкованих праць на цю тему на початку проекту були заплановані перегляди рекомендацій кожні 4–5 років. Президентом АТА за згодою правління було створено робочі групи за участю компетентних фахівців у галузі дорослої й дитячої ендокринології, акушерства, перинатології (материнської й фетальної медицини), ендокринної хірургії, йодного споживання й епідеміології. Задля широкої спеціалізації й географічного представництва, а також забезпечення свіжих поглядів близько трети робочої групи замінялось для кожної версії/етапу настанов згідно з політикою АТА.

Ключові слова: тиреотоксикоз; вагітність; післяпологовий період; рекомендації

VIII. Тиреотоксикоз і вагітність

Питання 49. Які причини тиреотоксикозу у вагітних?

Тиреотоксикоз — клінічний синдром посиленого метаболізму й гіперактивності, що виникає в результаті впливу супрафізіологічних доз тиреоїдних гормонів на організм. Найпоширенішою причиною тиреотоксикозу є гіперфункція щитоподібної залози (ЩЗ) (гіпертиреоз). Найчастішою причиною гіпертиреозу в жінок дітородного віку є автоімунна хвороба Грейвса (ХГ), що в 0,4–1,0 % жінок наявна до вагітності й у близько 0,2 % жінок виникає під час вагітності [2].

Менш поширеними неавтоімунними причинами гіпертиреозу під час вагітності є токсичний багатовузловий зоб і токсична аденома. Менш поширеними причинами тиреотоксикозу вагітних є підгострий больовий чи безбольовий тиреоїдит із пасивним вивільненням тиреоїдних гормонів з ураженої ЩЗ. До рідкісних причин належить низка інших станів, таких як: аденома гіпофіза, що секретує тиреотропний гормон (ТТГ) [3], struma ovarii [4], функціональні метастази раку ЩЗ чи гермінативні мутації рецептора ТТГ [5]. Також причиною тиреотоксикозу може бути передозування чи самовільне вживання препаратів тиреоїдних гормонів.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2019
 © Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Паньків Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: endocr@i.ua
 For correspondence: Volodymyr Pankiv, MD, PhD, Professor, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua

Більш частою, ніж ХГ, причиною гіпертироксидемії є гестаційний транзиторний тиреотоксикоз, що обмежується першою половиною вагітності. Цей стан характеризується підвищенням рівня вільного тироксину (vT_4) і супресією ТТГ, він діагностується в 1–3 % вагітних. Ця частота залежить від місця проживання й вторинно пов'язана з підвищеними рівнями хоріонічного гонадотропіну (ХГТ) [6, 7]. Часто асоціюється з тяжким раннім токсикозом вагітних (*hyperemesis gravidarum*), що проявляється нудотою й блюванням у ранні терміни вагітності із втратою більше ніж 5 % маси тіла, дегідратацією, кетонурією. *Hyperemesis gravidarum* відзначається в 3–10 вагітних із 1000 [8, 9]. Інші стани, пов'язані з індукованим ХГТ тиреотоксикозом, включають: багатоплідну вагітність, міхурцевий заносок, хоріокарциному [10, 11]. У більшості випадків спостерігається значне збільшення рівнів ХГТ [12]. Мутація рецептора ТТГ (рТТГ), що призводить до функціональної гіперчутливості до ХГТ, також була визнана рідкісною причиною асоційованого з вагітністю тиреотоксикозу [13].

Питання 50. Якою є первинна оцінка концентрації супресованого ТТГ сироватки протягом першого триместру вагітності?

Рівень ТТГ може знижуватись у першому триместрі нормальної вагітності як фізіологічна відповідь на стимуляційний ефект ХГТ на рТТГ. Пікові рівні ХГТ типово виникають між 7-м і 11-м тижнями гестації [14]. Зокрема, рівень ТТГ, менший за 0,1 мМО/л (у деяких випадках зовсім не визначається), може бути в майже 5 % жінок до 11-го тижня вагітності [15]. Будь-які субнормальні значення ТТГ повинні оцінюватись разом із рівнями загального чи вільного T_4 і трийодтироніну (T_3). Біохімічний діагноз явного гіпертиреозу підтверджується за наявності супресованого або такого, що не визначається, рівня ТТГ і підвищення zT_4/vT_4 сироватки або T_3 .

Питання 51. Як диференціювати транзиторний тиреотоксикоз і хворобу Грейвса у вагітних?

Важливим є виявлення причини захворювання у кожного пацієнта з тиреотоксикозом. На ранніх термінах вагітності в більшості випадків диференціальна діагностика проводиться між ХГ і транзиторним гестаційним тиреотоксикозом [6, 7]. В обох ситуаціях загальні клінічні прояви включають: серцебиття, тремор, виснаження, непереносимість тепла.

Детальний анамнез і фізичний огляд залишаються надзвичайно важливими для встановлення етіології. Відсутність в анамнезі захворювання ЩЗ, а також ознак ХГ (зоб, орбітопатія), легкі порушення й симптоми токсикозу вагітних (блювання), що потребують лікування, свідчать на користь гестаційного транзиторного тиреотоксикозу. **При підозрі на іншу причину тиреотоксикозу показане визначення антитіл до рецептора ТТГ (АТ рТТГ, TRAb).** Якщо ці антитіла негативні або на основі клінічного обсте-

ження виникла підозра на наявність вузлів, проводиться УЗД ЩЗ для їх діагностики й оцінки. Рівні ХГТ у середньому вищі при гестаційному транзиторному тиреотоксикозі, ніж при ХГ, але перекриття є значним, а клінічна корисність таких вимірювань обмежена [16]. Дослідження не продемонстрували користі УЗД ЩЗ для диференціальної діагностики гестаційного транзиторного тиреотоксикозу і ХГ. За наявності вузлового зоба визначення zT_3 допомагає в оцінці ймовірності синдрому T_3 -токсикозу. Визначення zT_3 також корисне для діагностики T_3 -тиреотоксикозу, спричиненого ХГ. Загалом T_3 сироватки, як правило, непропорційно підвищується більше, ніж T_4 , у випадках тиреотоксикозу, спричиненого прямою гіперактивністю ЩЗ (*direct thyroid hyperactivity*). T_4 , як правило, непропорційно підвищується порівняно з T_3 , коли причиною тиреотоксикозу є деструктивний процес, наприклад тиреоїдит [17].

Рекомендація 40

При виявленні супресованого рівня ТТГ у першому триместрі (показник ТТГ нижчий від референтних значень) необхідно зібрати анамнез, провести фізикальне обстеження й виміряти концентрації vT_4 або zT_4 у вагітної. Вимірювання рівня АТ рТТГ і zT_3 у вагітної може виявитись корисним для з'ясування етіології тиреотоксикозу. **Сильна рекомендація, докази середньої якості.**

Рекомендація 41

Радіонуклідна скінтиграфія чи визначення поглинання радіоактивного йоду не повинні проводитись вагітним. **Сильна рекомендація, висока якість доказів.**

Питання 52. Яка належна тактика ведення гестаційного транзиторного тиреотоксикозу?

Тактика ведення жінок із гестаційним транзиторним тиреотоксикозом залежить від тяжкості симптомів. У хворих з *hyperemesis gravidarum* лікувальна тактика полягає в контролі блювання і регідратаційній терапії за допомогою внутрішньовенного введення рідини. Жінки з тяжкою *hyperemesis gravidarum* потребують частих медичних оглядів для лікування дегідратації й електролітних порушень. У деяких випадках потрібна госпіталізація. **Анти-тиреоїдні препарати не показані, оскільки рівень T_4 нормалізується на 14–18-й тиждень гестації, а використання тиреостатиків на ранніх термінах вагітності збільшує ризик вроджених дефектів.** Важливо зазначити, що акушерський результат не покращився в окремих випадках, коли для лікування транзиторного тиреотоксикозу використовувались анти-тиреоїдні препарати [18]. Однак у літературі відсутні дані про дослідження, де порівнювалася б терапія анти-тиреоїдними препаратами і без них. У випадках, коли показана симптоматична терапія, може бути корисним призначення невеликих доз бета-блокаторів протягом обмеженого періоду, і необхідне ретельне спостереження з повторним пошуком причини захворювання.

Рекомендація 42

Ведення вагітних з аномальними тестами ЩЗ, що пов'язані з гестаційним транзиторним тиреотоксикозом і/або hyperemesis gravidarum, включає підтримуючу терапію, регідратацію й госпіталізацію, якщо це необхідно. Тиреостатичні препарати не рекомендуються, тоді як можливе призначення бета-блокаторів. **Сильна рекомендація, середня якість доказів.**

Питання 53. Які поради слід надавати жінкам, які планують вагітність?

Планування терапії з огляду на можливу майбутню вагітність слід обговорити разом з пацієнтками репродуктивного віку з тиреотоксикозом. Вагітність слід відкласти до досягнення стабільного еутиреоїдного стану. Для визначення стабільного еутиреоїдного стану рекомендовано орієнтуватися на два вимірювання функції ЩЗ у межах референтних значень з перервою щонайменше один місяць, без будь-яких змін у терапії між тестами. Наполегливо рекомендується використання контрацепції до компенсації захворювання. Пацієнткам із тиреотоксикозом, які планують вагітність, може бути запропонована абляційна терапія I^{131} , хірургічне чи медикаментозне лікування. Кожен варіант лікування має як переваги, так і недоліки.

Абляційна терапія. Якщо пацієнтка обирає абляційну терапію радіоактивним йодом до вагітності, слід надати такі рекомендації. По-перше, рівень АТ рТТГ зазвичай збільшується після терапії I^{131} й може залишатися підвищеним протягом багатьох місяців після терапії I^{131} . Тому в пацієнтів із високим рівнем АТ рТТГ або тяжким гіпертиреозом доцільно розглядати застосування інших варіантів лікування, таких як хірургічне [20]. По-друге, підгрупа молодих пацієнтів із тяжкою ХГ може не досягти стабільного еутиреоїдного стану протягом першого року після терапії I^{131} [21–24]. По-третє, якщо планується терапія I^{131} , за 48 годин до початку абляційної терапії I^{131} має бути проведений тест на вагітність з метою виключення неочікуваної вагітності. По-четверте, зачаття необхідно відкласти на 6 місяців до досягнення стабільного еутиреоїдного стану після абляції й початку замісної терапії левотироксином (LT_4).

Антитиреоїдні препарати (АТП). Якщо пацієнт обирає терапію АТП, повинні бути надані такі рекомендації. По-перше, потрібно врахувати підвищений ризик вроджених дефектів, пов'язаний як із використанням пропілтіоурацилу, так і метимазолу на ранніх етапах вагітності. По-друге, якщо можливо, потрібно уникати застосування АТП у першому триместрі вагітності, але за необхідності перевагу слід надавати пропілтіоурацилу. По-третє, можна розглянути можливість припинення терапії пропілтіоурацилом після першого триместру й перехід на метимазол для зменшення ризику печінкової недостатності в матері.

Рекомендація 43

З усіма жінками репродуктивного віку слід обговорити можливість майбутньої вагітності. Жінок із хворобою Грейвса, які прагнуть завагітніти в майбутньому, слід проконсультувати щодо складності лікування захворювання під час вагітності, включно зі зв'язком вроджених дефектів із використанням АТП. Під час консультування перед зачаттям необхідно розглянути ризики й переваги всіх варіантів лікування й бажану пацієнткою дату зачаття. **Сильна рекомендація, висока якість доказів.**

Рекомендація 44

Жінки з тиреотоксикозом повинні досягнути стабільного еутиреоїдного стану перед спробою завагітніти. Існує кілька терапевтичних варіантів, кожен з них пов'язаний як із ризиками, так і з перевагами. Це абляція I^{131} , хірургічна тиреоїдектомія чи терапія АТП. **Сильна рекомендація, середня якість доказів.**

Питання 54. Яка тактика ведення пацієнток із тиреотоксикозом Грейвса під час вагітності?

Деякі дослідження продемонстрували, що акушерські й медичні ускладнення безпосередньо пов'язані з контролем тиреотоксикозу в матері й тривалістю еутиреоїдного стану протягом вагітності [14, 18, 20, 25]. Поганий контроль тиреотоксикозу асоціюється з втратою вагітності, індукованою вагітністю гіпертензією, передчасними пологами, низькою вагою при народженні, затримкою внутрішньоутробного розвитку плода, мертвонародженістю, тиреотоксичним кризом, застійною серцевою недостатністю в матері [26].

Крім того, деякі дослідження демонструють, що вплив надмірних рівнів материнських гормонів ЩЗ на плід може програмувати розвиток у нащадків таких захворювань, як епілепсія й нейроповедінкові порушення в подальшому житті [27].

Тіонамідні АТП (метимазол, карбімазол і пропілтіоурацил) є основним елементом лікування тиреотоксикозу під час вагітності [28, 29].

Вони зменшують органіфікацію йоду та зв'язування моноіодтирозину й діодтирозину, тому пригнічують синтез гормонів ЩЗ. Оскільки блок не є абсолютним, а ЩЗ містить депо тиреоїдних гормонів, пов'язаних із тиреоглобуліном, нормалізація гормональних показників функцій ЩЗ відбувається поступово, протягом тижнів. Початкова доза АТП залежить від тяжкості симптомів і ступеня гіпертироксинемії. Загалом початкові дози АТП під час вагітності такі: метимазол 5–30 мг/добу (типова доза в середньому становить 10–20 мг); карбімазол 10–40 мг/добу; пропілтіоурацил 100–600 мг/добу (типова доза в середньому становить 200–400 мг/добу). Еквівалентна ефективність метимазолу до пропілтіоурацилу становить приблизно 1 : 20 (наприклад, 5 мг метимазолу = 100 мг пропілтіоурацилу) [30–32]. Десять міліграмів карбімазолу швидко метаболізуються до близько 6 мг метимазолу [2]. У зв'язку з тим, що період напівжиття пропілтіоурацилу ко-

ротший за аналогічний показник у метимазолу, дозову дозу пропілтіоурацилу слід розділити на 2 чи 3 прийоми протягом дня. Для порівняння: метимазол, як правило, може бути призначено в один прийом на добу. У рідкісних випадках тяжкого гіпертиреозу призначення два або три рази на добу може мати переваги [33, 34]. Важливо відзначити, що побічні ефекти спостерігаються в 3–5 % пацієнтів, які приймають тіонамідні препарати, більшість з них становлять алергічні реакції, такі як висипання на шкірі [28], тоді як тяжкі побічні ефекти, такі як агранулоцитоз (0,15 %) [35, 36] і печінкова недостатність (< 0,1 %), трапляються рідко [92].

Більшість побічних ефектів розвиваються протягом перших місяців із початку [35] або повторної ініціації [37] терапії. У 2010 році Американська служба з контролю за харчовими продуктами та ліками (FDA) звернула увагу на ризик гепатотоксичності в пацієнтів, які приймали пропілтіоурацил, оскільки препарат виявився третім за списком препаратів, що призводять до трансплантації печінки в США [38, 39]. Консультативний комітет рекомендував обмежити застосування пропілтіоурацилу до першого триместру вагітності [40]. Винятком є пацієнтки з алергією на метимазол або з тиреотоксичним кризом. Може призначатись моніторинг печінкових ферментів під час лікування пропілтіоурацилом. Однак немає жодних проспективних даних, які б продемонстрували, що моніторинг ферментів печінки є ефективним у запобіганні пропілтіоурацил-індукованої гепатотоксичності.

Однак найбільший ризик, пов'язаний із застосуванням АТП під час вагітності, — це потенційний тератогенний вплив [41]. Ще в 1972 р. прийом метимазолу був пов'язаний з аплазією шкіри. Згодом із використанням метимазолу були пов'язані декілька інших видів вроджених вад розвитку. Було описано синдром ембріопатії метимазолу/карбімазолу, що також включає *dysmorphic facies* [42, 43].

Крім аплазії шкіри дефекти, статистично значущо пов'язані з використанням метимазолу, включають атрезію хоан або стравоходу, різні види дефектів черевної стінки, у тому числі пупка, очей, сечової системи та дефекти міжшлункової перегородки [44–46]. Недавні дослідження показали, що ці ускладнення є більш поширеними, ніж вважалося раніше, вони вражають 2–4 % дітей, які зазнавали впливу метимазолу на ранніх термінах вагітності, особливо на 6–10-му тижні гестації [44, 45, 47].

Пропілтіоурацил раніше вважався безпечним лікарським засобом для використання під час вагітності [40, 42]. Однак нещодавно в датському дослідженні було встановлено, що у 2–3 % дітей, які зазнали впливу пропілтіоурацилу, виникли вроджені вади, пов'язані з цією терапією [45]. Дефектами були перш за все кісти обличчя й шиї (часто вважаються незначними вродженими вадами) й аномалії сечовивідних шляхів (у хлопчиків). До недавнього дослідження такі порушення не пов'язувалися з впливом пропілтіоурацилу, ймо-

вірно, тому що вони діагностувались згодом, коли виникали ускладнення. Однак важливо, що більшість цих пацієнтів отримали хірургічне лікування з приводу дефектів [48]. Отже, вроджені дефекти, пов'язані з пропілтіоурацилом, виявляються легшими, ніж такі, що пов'язані з метимазолом, але трапляються з подібною частотою.

Бета-блокатори, такі як пропранолол у дозі 10–40 мг кожні 6–8 годин, можуть використовуватися для контролю гіперметаболических симптомів, поки пацієнти не досягнуть еутиреозу завдяки терапії АТП. Надалі дозу слід зменшити, орієнтуючись на клінічні показники. У переважній більшості випадків препарат можна відмінити через 2–6 тижнів. Довготривале лікування бета-адреноблокаторами було пов'язане з внутрішньоутробною затримкою росту, фетальною брадикардією й неонатальною гіпоглікемією [49]. За результатами одного дослідження, спонтанне переривання вагітності було вищим при одночасному застосуванні обох препаратів порівняно з пацієнтками, які отримували лише метимазол [50]. Проте незрозуміло, чи ця різниця була пов'язана з лікарським засобом, чи з основним патологічним станом. Бета-блокатори можуть бути використані з метою підготовки до тиреоїдектомії.

Питання 55. Чи потрібно відмінити чи змінювати антитиреоїдний препарат на ранніх термінах вагітності?

Багато пацієнтів, які отримують терапію АТП при ХГ, поступово входять у ремісію аутоімунної патології за умови досягнення еутиреозу. Хоча приблизно в половині пацієнтів у кінцевому підсумку виникає рецидив гіпертиреозу, коли антитиреоїдний препарат відмінюють через 1–2 роки терапії, лише в невеликій частині пацієнтів, у яких АТ рТТГ стали негативними під час терапії, розвивається гіпертиреоз протягом перших місяців. На підтвердження цього в перспективному норвезькому дослідженні серед 218 пацієнтів із ХГ, які отримували антитиреоїдні препарати протягом 12 місяців, лише в 5 % пацієнтів із негативними АТ рТТГ розвинувся гіпертиреоз протягом восьми тижнів після відміни АТП [51].

Отже, коли вагітність діагностується в жінки, яка отримує терапію АТП із приводу ХГ і за клінічними й біохімічними показниками перебуває в ремісії, один варіант полягає у відміні АТП й проведенні повторних тестувань функції ЩЗ протягом першого триместру вагітності. Якщо терапія АТП необхідна протягом першого триместру, слід віддати перевагу пропілтіоурацилу над метимазолом, оскільки ризик тяжких вроджених дефектів нижчий при використанні пропілтіоурацилу. Припинення лікування слід рекомендувати на початку вагітності, до основних тератогенних періодів (6–10-й тижні гестації) [47, 48, 51, 52].

Гестаційні тижні обчислюються з першого дня останнього звичайного менструального циклу; це зазвичай п'ятий тиждень, коли наступна нор-

мальна менструація у вагітної жінки не виникає. Чутливі тести на вагітність широко доступні, вони повинні виявити вагітність до цього часу. Оптимально жінки, які отримують антитиреоїдні препарати, повинні пройти тест на вагітність протягом перших днів відсутності або незвично слабкої менструації. Якщо тест буде позитивним, жінка повинна звернутися до лікаря для отримання вказівок щодо відміни або модифікації терапії АТП та оцінки функції ЩЗ.

Ризик швидкого рецидиву гіпертиреозу після відміни препарату на ранніх термінах вагітності може змінюватися. Ризик високий у пацієток, які лікувалися протягом короткого періоду (< 6 місяців), мали пригнічений або низький рівень ТТГ у крові в передгестаційний період (до вагітності), які потребують > 5–10 мг метимазолу на добу, щоб залишатися в еутиреозі, які мають активну орбітопатію або великий зоб, а також тих, хто має високий рівень АТ рТТГ [53]. Оскільки ця оцінка ґрунтується на клінічному підході, конкретний окремий параметр не може бути використаний для визначення ризику. Однак якщо ризик вважається високим, ліки не слід відмінити, а слід призначити пропілтіурацил як препарат вибору.

Навіть якщо звичайні АТП ефективні для досягнення еутиреїдного стану, ризик вроджених дефектів піднімає питання про альтернативні види медикаментозної терапії при гіпертиреозі. Йод у фармакологічних дозах широко застосовувався для лікування гіпертиреозу, перш ніж виникли тіонамідні препарати (і радіойод). Ці препарати були (і залишаються) особливо ефективними для підготовки до подальшого хірургічного лікування [54]. Однак часто спостерігалось уникнення ефекту протягом тривалої терапії, особливо в пацієнтів із тяжким гіпертиреозом [55]. Терапія йодом у даний час в основному застосовується для зниження кровотоку ЩЗ до операції й у рамках комбінованої терапії тиреотоксичних кризів.

Виняток із цього вузького показання для лікування гіпертиреозу робить Японія, де накопичений значний досвід застосування високодозованої йодотерапії під час вагітності [56, 57]. Дози використовованого йоду перебували в межах від 5 до 75 мг/добу, скориговані відповідно до лабораторних показників функції ЩЗ. У нещодавньому ретроспективному нерандомізованому дослідженні заміщення метимазолу йодидом калію на ранніх термінах вагітності зменшило ризик розвитку вроджених дефектів. Однак у частини таких вагітних розвинувся гіпертиреоз після зміни лікування [57]. Важливо відзначити, що Японія — країна з високим рівнем споживання йоду, і японські результати можуть не відтворюватися в інших країнах. Випадки вродженого гіпотиреозу, спричиненого йодом, були зареєстровані в дітей американських жінок, які отримували великі дози йоду під час вагітності [58], а застосування йодовмісних дезінфікуючих засобів під час пологів є відомою причиною підвищеного рівня ТТГ при

скринінгу на вроджений гіпотиреоз [59]. Отже, на сьогодні така терапія не може бути рекомендована за межами Японії, поки не буде отримано додаткових доказів щодо безпеки й ефективності.

Теоретично також можна розглянути інші можливі методи лікування. Холестирамін не всмоктується з кишечника (і, отже, не переноситься до плода) і може помірно зменшувати концентрацію циркулюючих тиреоїдних гормонів шляхом зв'язування гормонів під час їх внутрішньопечінкової циркуляції [60–62]. Холестирамін використовувався під час вагітності для лікування акушерського холестазу [63]. Дискомфорт у шлунково-кишковому тракті з нудотою, блюванням і діареєю може стати проблемою [63], а також виникає ризик зв'язування в кишечнику вітамінів та інших речовин, важливих під час вагітності.

Перхлорат конкурентно гальмує активний транспорт йодиду в ЩЗ (і в грудне молоко) і використовувався для лікування гіпертиреозу [64, 65]. Обмежені дані свідчать про те, що він не має тератогенного впливу, доки підтримується нормальна функція материнської ЩЗ [66]. Отже, необхідно мати додаткові дані, перш ніж рекомендувати використання цих препаратів.

Літій пригнічує активність ЩЗ подібно до фармакологічних доз йоду [67], але він може бути тератогенним [68] і тому не повинен використовуватися для лікування гіпертиреозу під час вагітності.

Рекомендація 45

Жінок, що приймають метимазол або пропілтіурацил, слід проінструктувати про необхідність підтвердити можливу вагітність якомога швидше. Якщо тест на вагітність позитивний, вагітній жінці слід негайно зв'язатись з її лікарем. **Сильна рекомендація, докази високої якості.**

Рекомендація 46

(а) У вагітної жінки з невеликим терміном гестації із ХГ і еутиреозом на низькій дозі метимазолу ($\leq 5\text{--}10$ мг/добу) або пропілтіурацилу ($\leq 100\text{--}200$ мг/добу) лікар повинен розглянути питання про відміну всіх антитиреоїдних препаратів із можливим тератогенним ефектом. Приймаючи рішення про припинення прийому ліків, слід враховувати історію хвороби, розміри зоба, тривалість терапії, результати нещодавніх показників функції ЩЗ, рівні АТ рТТГ та інші клінічні фактори. **Слабка рекомендація, докази низької якості.**

(б) Відміна АТП має супроводжуватись дослідженням гормональних показників ЩЗ (ТТГ, vT_4 і vT_3) і клінічним обстеженням кожні 1–2 тижні для оцінки тиреоїдного статусу матері й плода. Якщо вагітна жінка клінічно й біохімічно залишається в еутиреозі, то інтервали між обстеженнями можна збільшити до 2–4 тижнів протягом другого й третього триместру. **Слабка рекомендація, низька якість доказів.**

(в) При кожній оцінці рішення про продовження консервативного ведення (утримання від антитиреоїдних препаратів) повинне спиратись на клінічну й біохімічну оцінку статусу материнської ЩЗ. **Слабка рекомендація, низька якість доказів.**

Рекомендація 47

У вагітних жінок із високим ризиком розвитку тиреотоксикозу, яким слід відмінити анти tireoїдні препарати, може знадобитися продовження лікування анти tireoїдними препаратами. Фактори, що прогнозують високий клінічний ризик: гіпертиреоз у даний час або потреба у $> 5\text{--}10$ мг/добу метимазолу або $> 100\text{--}200$ мг/добу пропілтіоурацилу для підтримання еутиреоїдного стану. У таких випадках:

(а) Пропілтіоурацил рекомендується для лікування тиреотоксикозу в матері протягом 16 тижнів вагітності. **Сильна рекомендація, докази середньої якості.**

(б) Вагітних жінок, які отримують метимазол і потребують постійної терапії під час вагітності, слід якнайшвидше перевести на пропілтіоурацил. **Слабка рекомендація, докази низької якості.**

(в) При переведенні з метимазолу на пропілтіоурацил слід використовувати співвідношення дози близько 1 : 20 (наприклад, метимазол 5 мг/добу = пропілтіоурацил 50 мг двічі на день). **Сильна рекомендація, докази середньої якості.**

(г) Якщо терапія АТП потрібна після 16-го тижня гестації, залишається неясним, чи слід продовжувати терапію пропілтіоурацилом, чи переходити на метимазол. Оскільки обидва препарати потенційно можуть викликати побічні ефекти й заміна може потенційно призводити до періоду менш жорсткого контролю, на сьогодні не можна надати рекомендацій щодо заміни анти tireoїдних препаратів.

Питання 56. Які принципи перевірки функції щитоподібної залози й призначення АТП при лікуванні ХГ у вагітних?

Тиреоїдстимулюючі антитіла, АТП і більшість материнських гормонів ЩЗ можуть ефективно проникати через плацентарний бар'єр. Коли ЩЗ плода функціонує, вона може реагувати на АТ до рТТГ, викликаючи надмірне вироблення гормонів. Крім того, якщо в матері інтактна ЩЗ і тиреотоксикоз, зумовлений ХГ, плід також буде зазнавати впливу надлишку гормонів, що виробляються ЩЗ матері під час вагітності. Як правило, тиреотоксикоз плода через перехресно-плацентарне проходження АТ до рТТГ розвивається на 20-му тижні. Однак був описаний один випадок, коли надлишок материнських АТ до рТТГ спричинив тиреотоксикоз плода до 18-го тижня [69].

Як уже згадувалося, метимазол, пропілтіоурацил і карбімазол також легко проходять крізь плаценту, і, отже, терапія тиреотоксикозу матері АТП також впливає на функцію ЩЗ плода. Важливо відзначити, що всі АТП мають більш сильний вплив на плід. Отже, коли мати на тлі лікування досягає еутиреозу, плід часто «перелікований» [70]. Для уникнення шкідливого впливу на плід метою лікування є підтримання значень zT_4/vT_4 матері на рівні або дещо вище від верхньої межі норми для вагітних. Як правило, повинна використовуватися якомога менша доза АТП в усіх випадках, коли це можливо.

За умов тиреотоксикозу під час вагітності материнські zT_4/vT_4 і ТТГ (а у випадках тяжкого тиреотоксикозу — також сироватковий T_3) слід вимірювати приблизно кожні 2–4 тижні з початку терапії й кожні 4–6 тижнів після досягнення цільових значень [71–73]. Якщо триместр-специфічні значення vT_4 недоступні, рекомендується використовувати референтні значення для невагітних пацієнтів. Окремо вимірювання zT_4 із референтним значенням у 1,5 раза більше, ніж у невагітних, можуть бути використані в другому й третьому триместрах. Необхідно уникати передозування через можливість індукції зоба та/або гіпотиреозу у плода [74].

У першому триместрі вагітності в деяких жінок із ХГ спостерігається загострення симптомів [75], що аналогічне помірному збільшенню частоти розвитку ХГ на ранніх термінах вагітності [76]. До третього триместру захворюваність на ХГ стає дуже низькою [76], що відповідає загальному зниженню активності автоімунного процесу у ЩЗ при зниженні рівня АТ до рТТГ.

Припинення всієї терапії АТП можливе у 20–30 % пацієнтів в останньому триместрі вагітності [77]. ТТГ матері в межах референтних значень є ознакою того, що дозу АТП слід зменшити, щоб уникнути передозування в плода. Якщо це не буде зроблено, можуть розвинути гіпотиреоз плода й зоб як результат передозування АТП. Зникнення АТ до рТТГ у матері в пізні терміни вагітності свідчить про високу ймовірність успішної відміни АТП.

Рекомендація 48

(а) У жінок, які отримують терапію АТП під час вагітності, рівні vT_4/zT_4 і ТТГ слід контролювати орієнтовно кожні 4 тижні. **Сильна рекомендація, докази середньої якості.**

(б) Анти tireoїдні препарати під час вагітності повинні призначатись у найнижчій ефективній дозі (метимазол або пропілтіоурацил) з орієнтацією на $vT_4/ТТГ$ матері на верхній межі референтних значень або дещо вище. **Сильна рекомендація, докази високої якості.**

Оскільки ЩЗ плода сильніше реагує на терапію АТП, ніж материнська ЩЗ, матерям, які отримують АТП у другій половині вагітності і за стандартами для невагітних перебувають у стані еутиреозу, слід зменшувати дозу АТП для захисту плода.

У окремих пацієток ХГ залишається дуже активною, і рівень zT_3 сироватки може залишатися підвищеним, навіть якщо рівні zT_4/vT_4 стають нормальними або навіть низькими [78]. Збільшення дози АТП для нормалізації рівня рТТГ матері призведе до підвищення рівня ТТГ у сироватці крові в дитини при народженні [73], тому необхідний баланс у дозуванні АТП з ретельною клінічною оцінкою стану плода й матері.

Часто після пологів відбувається посилення активності захворювання з потребою в збільшенні дози АТП або рецидив захворювання, яке перебувало в стані ремісії [75, 79]. Жінки мають бути про-

інформовані про цей ризик, тому необхідно проводити відповідний моніторинг. Одне японське дослідження показало, що рецидиву можна запобігти шляхом призначення низьких доз АТП у післяпологовому періоді [80], однак для підтвердження цього потрібні додаткові дослідження.

Загалом було продемонстровано, що комбінація левотироксину (LT_4) та АТП (терапія «блокуй і замішуй») не підвищує частоту ремісій ХГ [81] і призводить до збільшення дози АТП для підтримання в T_4 у цільовому діапазоні. Плацента легко проникна для АТП, але не для LT_4 , який приймає мати. Тому ЩЗ плода є відносно більш чутливою до дії АТП, ніж материнська ЩЗ. Отже, терапія «блокуй і замішуй», призначена матері в другій половині вагітності, як правило, призводить до розвитку зоба й гіпотиреозу в плода [78]. Єдиним показанням для такої комбінованої терапії під час вагітності є лікування ізольованого гіпертиреозу плода, спричиненого продукцією материнських АТ до рТТГ у матері, яка попередньо отримувала абляційну терапію з приводу ХГ [82]. АТП проникають через плаценту й лікують гіпертиреоз плода, тоді як LT_4 є необхідним для збереження еутиреозу в матері.

Рекомендація 49

Режим комбінованого призначення левотироксину і АТП не слід застосовувати під час вагітності, за винятком рідкісного стану ізольованого гіпертиреозу плода. **Сильна рекомендація, докази високої якості.**

Питання 57. Які показання й терміни для тиреоїдектомії при веденні хворих із ХГ під час вагітності?

Тиреоїдектомію слід розглядати у випадку алергії/протипоказань до обох АТП у пацієнтки, яка не піддається медикаментозній терапії (not compliant), а також у жінок, у яких неможливо досягти еутиреозу навіть на великих дозах АТП. Оптимальним часом для проведення хірургічного лікування є другий триместр.

Тиреоїдектомія часто супроводжується поступовим, а не негайним зникненням АТ до рТТГ, і відміна АТП у матері після тиреоїдектомії може призвести до ізольованого гіпертиреозу плода [78]. Високі рівні АТ до рТТГ сироватки крові перед операцією вказують на ризик ізольованого гіпертиреозу плода, і після відміни АТП у матері необхідно ретельно контролювати стан плода й планувати програму його можливої терапії [78]. Хворих із тиреотоксикозом, які не переносять терапію АТП або не реагують на неї, рекомендується готувати до хірургічного втручання бета-блокаторами й розчином йодиду калію (50–100 мг/добу) [56]. Призначення калію йодиду перед операцією також рекомендується пацієнтам з іншими ознаками активного захворювання, щоб зменшити кровотечу під час операції.

Рекомендація 50

Тиреоїдектомія під час вагітності може бути показана в особливих випадках. Оптимальним часом

для тиреоїдектомії, якщо вона необхідна, є другий триместр вагітності. Якщо концентрація АТ до рТТГ у матері є високою (понад трикратне збільшення від референтних значень), слід ретельно стежити за станом плода протягом вагітності, оскільки можливий розвиток гіпертиреозу плода, навіть за умови еутиреозу в матері після тиреоїдектомії. **Сильна рекомендація, висока якість доказів.**

Питання 58. Як слід готувати вагітну пацієнтку з ХГ до ургентного хірургічного втручання не на щитоподібній залозі?

Рекомендація 51

Автори погоджуються з рекомендаціями консенсусу Американського коледжу акушерів-гінекологів з акушерської практики (написані в 2011 році й переглянуті в 2015 році) [83], у якому зазначено наступне: «(1) Вагітній жінці ніколи не слід забороняти/відмінити показану операцію незалежно від триместру. (2) Планове хірургічне втручання має бути перенесене на період після пологів. (3) Якщо можливо, невідкладне хірургічне втручання слід виконувати в другому триместрі, коли передчасні пологи й спонтанні аборти найменш ймовірні».

Якщо пацієнтка з ХГ, яка потребує термінової операції з приводу нетиреоїдної патології, компенсована завдяки АТП, жодна інша підготовка не потрібна. За необхідності слід також використовувати бета-блокатори. **Сильна рекомендація, докази середньої якості.**

Питання 59. Яке значення/цінність вимірювання АТ до рТТГ при оцінці вагітної з хворобою Грейвса?

Ризики для плода в жінок із попередньо наявною чи поточною ХГ містять: (а) гіпертиреоз плода, (б) гіпертиреоз новонароджених, (в) гіпотиреоз плода, (г) гіпотиреоз новонароджених і (д) центральний гіпотиреоз. Вищезазначені потенційні ускладнення залежать від декількох факторів: (а) поганий контроль тиреотоксикозу протягом всієї вагітності може спричинити тимчасовий центральний гіпотиреоз [84, 85]; (б) надмірна доза АТП може призвести до гіпотиреозу плода й новонароджених, навіть якщо в матері біохімічно еутиреоз [74, 78]; (в) високий рівень тиреоїдстимулюючих антитіл у другій половині вагітності може викликати гіпертиреоз плода й новонародженого [86–89]. АТ до рТТГ визначаються приблизно в 95 % пацієнтів з активною ХГ, і їх рівні можуть залишатися після лікування радіоїодом більш високими, ніж після хірургічного лікування [90].

Показання для визначення АТ до рТТГ у вагітних жінок з ХГ: (а) матері з нелікованим або лікованим АТП-гіпертиреозом під час вагітності; (б) ХГ в анамнезі, що лікувалась за допомогою радіоїоду, чи після тотальної тиреоїдектомії; (в) народження дитини з гіпертиреозом в анамнезі або (г) відомості щодо тиреоїдектомії для лікування тиреотоксикозу під час вагітності [91]. У більшості пацієнток кон-

центрація АТ до рТТГ матері зменшується з прогресуванням вагітності; однак, як і в невагітних пацієнток, перебіг ХГ варіабельний.

Частота гіпертиреозу плода й новонароджених становить від 1 до 5 % у всіх жінок з активною ХГ або ХГ в анамнезі і пов'язана із збільшенням захворюваності й смертності плода/новонародженого за відсутності вчасної діагностики й лікування [92].

У нещодавньому французькому дослідженні [93], у якому спостерігалось 47 новонароджених від матерів з підвищеними рівнями АТ до рТТГ під час вагітності, у 9 немовлят розвинувся транзиторий неонатальний гіпертиреоз, а 5 із них (загалом 9 %) потребували лікування АТП середньою тривалістю 60 днів. Концентрація АТ до рТТГ у сироватці крові матері > 5 МО/л (приблизно втричі вище від верхньої межі норми) у другому й третьому триместрі прогнозує гіпертиреоз новонароджених із 100% чутливістю й 43% специфічністю. Подібний рівень АТ до рТТГ був виявлений в окремому французькому дослідженні [94].

Визначення рівня АТ до рТТГ на ранніх термінах вагітності допомагає виявляти ризики. Значення > 5 МО/л або утричі вище від верхньої межі норми в матері, яка раніше отримувала абляційну терапію з приводу ХГ, є показанням для призначення ретельного спостереження за плодом у співпраці з акушером-гінекологом і неонатологом. Неодноразово оприлюднювалися випадки пропущеного ізольованого гіпертиреозу плода у таких жінок, що призвело до втрати плода.

Визначення рівня АТ до рТТГ у пізні терміни вагітності в матері, яка все ще потребує терапії АТП для збереження еутиреозу, корисна для виявлення ризику неонатального гіпертиреозу. Значення > 5 МО/л або утричі вище від верхньої межі норми в матері вказує на те, що ЩЗ плода може сильно стимулюватися АТ до рТТГ, які проходять через плаценту. Після народження будь-який АТП від матері набагато швидше виводиться в новонародженого, ніж АТ до рТТГ, і в новонародженого може розвинути гіпертиреоз.

Якщо АТ до рТТГ перестають визначатись у вагітної, яка приймає АТП, доцільним є зниження дози чи відміна АТП, щоб запобігти розвитку зоба й гіпотиреозу в плода.

У жінок, які перебувають у стані ремісії й еутиреозу після попереднього курсу терапії АТП з приводу ХГ, вимірювання АТ до рТТГ при вагітності не потрібне [91].

Рекомендація 52

(а) Якщо в пацієнтки в анамнезі була ХГ, що лікувалась за допомогою абляційної терапії (радіоїодтерапія, хірургічне лікування), рекомендоване визначення концентрації АТ до рТТГ при початковій перевірці функції ЩЗ на ранньому терміні вагітності. **Сильна рекомендація, докази середньої якості.**

(б) Якщо у вагітної концентрація АТ до рТТГ підвищена на ранньому терміні вагітності, потрібне

повторне тестування на 18–22-му тижні вагітності. **Сильна рекомендація, докази середньої якості.**

(в) Якщо АТ до рТТГ у вагітної не визначаються чи низькі на ранньому терміні вагітності, подальша перевірка АТ до рТТГ недоцільна. **Слабка рекомендація, докази середньої якості.**

(г) Якщо пацієнтка приймає АТП для лікування ХГ, коли вагітність встановлена/підтверджена, рекомендоване визначення рівня АТ до рТТГ. **Слабка рекомендація, докази середньої якості.**

(г) Якщо пацієнтка потребує лікування АТП з приводу ХГ протягом другого триместру вагітності, рекомендоване повторне визначення АТ до рТТГ на 18–22-му тижні гестації. **Сильна рекомендація, докази середньої якості.**

(д) Якщо підвищення АТ до рТТГ виявлене на 18–22-му тижні вагітності чи пацієнтка приймає АТП у третьому триместрі, визначення рівня АТ до рТТГ повинне проводитись у третьому триместрі вагітності (30–34-й тиждень) для оцінки потреби в неонатальному й постнатальному моніторингу. **Сильна рекомендація, докази високої якості.**

Питання 60. *За яких обставин слід проводити додаткове ультразвукове обстеження плода для оцінки росту/розвитку, частоти серцевих скорочень і розмірів ЩЗ у жінок із ХГ під час вагітності?*

Серійні УЗД можуть проводитись для оцінки гестаційного віку, життєздатності плода, об'єму амніотичної рідини, анатомії плода й виявлення вад розвитку. Нормальний стан плода може бути скомпрометованим присутністю підвищених АТ до рТТГ, неконтрольованим гіпертиреозом і прееклампсією [25, 95–97]. Ознаки потенційного гіпертиреозу плода, що можуть бути виявлені за допомогою УЗД, містять тахікардію плода (частота серцевих скорочень > 170/хв тривалістю понад 10 хвилин), затримку внутрішньоутробного розвитку, наявність зоба в плода (найбільш рання сонографічна ознака дисфункції ЩЗ), пришвидшене дозрівання кісток, ознаки застійної серцевої недостатності й фетальних набряків/водянки плода [86, 96–98]. Необхідний командний підхід при веденні цих пацієнтів, включно з досвідченим акушером, неонатологом та анестезіологом. У більшості випадків діагноз гіпертиреозу базується на клінічних даних, анамнезі матері, інтерпретації рівнів АТ до рТТГ сироватки й УЗД плода [71, 86, 97, 98].

Рекомендація 53

Спостереження за станом плода слід проводити в жінок, які мають неконтрольований гіпертиреоз у другій половині вагітності, і жінок із високими рівнями АТ до рТТГ, виявленими в будь-який час вагітності (більше ніж утричі вище від верхньої межі норми). Рекомендується консультація досвідченого акушера. Моніторинг може включати УЗД для визначення частоти серцевих скорочень, росту, об'єму амніотичної рідини й наявності зоба. **Сильна рекомендація, докази середньої якості.**

Питання 61. Коли слід брати проби пуповинної крові у вагітних жінок із ХГ?

Забір пуповинної крові (кордоцентез) пов'язаний як зі смертністю, так і з захворюваністю плода [99, 100]. Кордоцентез використовувався в матерів із позитивними АТ до рТТГ на тлі лікування АТП, за наявності зоба плода й при неясному статусі ЩЗ у нього [78, 86, 101]. Наявність лише підвищеного рівня АТ до рТТГ не є показанням для кордоцентезу [102].

Рекомендація 54

Кордоцентез слід застосовувати в рідкісних випадках і проводити в належних умовах. Це іноді може бути корисним, коли зоб плода виявляється у жінок, які приймають АТП, щоб визначити, чи є в плода гіпертиреоз або гіпотиреоз. **Слабка рекомендація, докази низької якості.**

Останнім часом доступні біологічні тести, здатні розрізнити стимулюючі й блокуючі АТ до рТТГ [103]. Використання таких аналізів для характеристики біологічної активності АТ до рТТГ може теоретично зробити кордоцентез непотрібним, хоча слід враховувати складність диференціального кліренсу стимулюючих і блокуючих антитіл.

Питання 62. Яка тактика ведення гіпертиреозу, спричиненого автономними вузлами ЩЗ під час вагітності?

Один або декілька автономних вузлів ЩЗ є поширеною причиною гіпертиреозу в популяції з наявним або попереднім легким чи середнім йодним дефіцитом [104]. Однак навіть у таких регіонах цей тип гіпертиреозу рідко трапляється у віці до 40 років [105]. Гіпертиреоз, спричинений автономними вузлами, має тенденцію розвиватися повільно і є менш тяжким, ніж при ХГ.

Під час вагітності головною відмінністю від ХГ є те, що в матері не виробляються АТ до рТТГ, і, отже, ЩЗ плода не стимулюється, як це відбувається у випадку ХГ. Отже, терапія АТП для забезпечення еутиреозу в матері може значно збільшити ризик гіпотиреозу й зоба в плода. З огляду на обмежені дані з цього питання у випадку необхідності призначення АТП слід ретельно моніторувати стан плода. Крім того, доза АТП повинна бути низькою, а за появи ознак гіпотиреозу плода необхідно розглянути питання щодо хірургічного видалення автономних вузлів ЩЗ матері. Загалом, якщо можливо, абляційну терапію слід розглянути до зачаття у випадках гіпертиреозу, викликаного автономією ЩЗ у жінок, які планують вагітність.

Якщо в невагітній жінки наявна мінімальна автономна продукція гормонів ЩЗ із субклінічним гіпертиреозом, фізіологічне збільшення потреб у гормонах ЩЗ під час вагітності може пом'якшити будь-який гіпертиреоз. З іншого боку, високий рівень ХГ на початку вагітності може теоретично активувати нормальну тканину ЩЗ і збільшити секрецію гормонів ЩЗ на ранніх її термінах. Крім того, продукція гормонів в автономних вузлах ЩЗ буде залежати від наявної кількості йоду. Тому жінкам із

таким захворюванням слід утримуватися від прийому йодовмісних добавок під час вагітності.

Рекомендація 55

Якщо АТП призначаються з приводу тиреотоксикозу, спричиненого автономними вузлами, стан плода слід ретельно контролювати на предмет появи ознак гіпотиреозу й зоба протягом другої половини вагітності. Слід призначати низькі дози АТП, цільові значення в T_4 чи zT_4 — верхня межа норми чи дещо вище від верхньої межі норми. **Сильна рекомендація, докази низької якості.**

Питання 63. Які причини тиреотоксикозу в післяпологовому періоді?

Найчастішою причиною тиреотоксикозу в післяпологовому періоді є післяпологовий тиреоїдит із поширеністю тиреотоксикозу до 4 % [106, 107]. Більшість випадків є легкими і короткотривалими, зі спонтанним відновленням до еутиреозу. Тяжчі випадки, що потребують короткого курсу бета-адреноблокаторів, спостерігаються в пацієнтів із високим рівнем антитіл до ТПО, вони часто завершуються розвитком гіпотиреозу. Більшість жінок повертаються до еутиреоїдного стану через рік після пологів [108, 109].

Посилення автоімунних процесів у ЩЗ у післяпологовому періоді також пов'язане з 3–4-разовим збільшенням кількості нових випадків ХГ на додаток до підвищення ризику рецидиву ХГ у жінки, яка перебувала в ремісії після попередньої терапії АТП. В одному дослідженні загальна частота рецидивів ХГ після вагітності становила 84 % порівняно з частотою рецидивів у жінок, які не завагітніли, — 56 % [79].

References

- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
- Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Nov;1(3):238-49. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70086-X.
- Bolz M, Körber S, Schober HC. TSH secreting adenoma of pituitary gland (TSHom) - rare cause of hyperthyroidism in pregnancy. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013 Feb;138(8):362-6. doi: 10.1055/s-0032-1332921.
- Merza Z, White D, Khanem N. Struma ovarii in pregnancy: an uncommon cause of hyperthyroidism. *Clin Nucl Med*. 2015 Aug;40(8):687-8. doi: 10.1097/RLU.0000000000000821.
- Paschke R, Niedziela M, Vaidya B, Persani L, Rapoport B, Leclere J. 2012 European Thyroid Association guidelines for the management of familial and persistent sporadic non-autoimmune hyperthyroidism caused by thyroid-stimulating hormone receptor germline mutations. *Eur Thyroid J*. 2012 Oct;1(3):142-7. doi: 10.1159/000342982.
- Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Sep;167(3):648-52.
- Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG*. 2002

Jun;109(6):683-8.

8. Niebyl JR. *Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy.* *N Engl J Med.* 2010 Oct 14;363(16):1544-50. doi: 10.1056/NEJMcp1003896.

9. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. *Hyperemesis gravidarum, a literature review.* *Hum Reprod Update.* 2005 Sep-Oct;11(5):527-39. doi: 10.1093/humupd/dmi021.

10. Hershman JM. *Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors.* *Thyroid.* 1999 Jul;9(7):653-7. doi: 10.1089/thy.1999.9.653.

11. Grun JP, Meuris S, De Nayer P, Glinoe D. *The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies.* *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997 Jun;46(6):719-25.

12. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. *Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations.* *Thyroid.* 2009 Aug;19(8):863-8. doi: 10.1089/thy.2009.0079.

13. Rodien P, Brémont C, Sanson ML, et al. *Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin.* *N Engl J Med.* 1998 Dec 17;339(25):1823-6. doi: 10.1056/NEJM199812173392505.

14. Glinoe D, Spencer CA. *Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why?* *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Sep;6(9):526-9. doi: 10.1038/nrendo.2010.91.

15. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, et al. *First- and second trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study.* *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jul;199(1):62.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.12.003.

16. Yoshihara A, Noh JY, Mukasa K, et al. *Serum human chorionic gonadotropin levels and thyroid hormone levels in gestational transient thyrotoxicosis: is the serum hCG level useful for differentiating between active Graves' disease and GTT?* *Endocr J.* 2015;62(6):557-60. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0596.

17. Carlé A, Knudsen N, Pedersen IB, et al. *Determinants of serum T4 and T3 at the time of diagnosis in nosological types of thyrotoxicosis: a population-based study.* *Eur J Endocrinol.* 2013 Oct 1;169(5):537-45. doi: 10.1530/EJE-13-0533.

18. Bouillon R, Naesens M, Van Assche FA, et al. *Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum.* *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Aug 15;143(8):922-6.

19. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis.* *Thyroid.* 2016 Oct;26(10):1343-421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.

20. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. *Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy.* *Eur J Endocrinol.* 2009 Jan;160(1):1-8. doi: 10.1530/EJE-08-0663.

21. Alexander EK, Larsen PR. *High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):1073-7. doi: 10.1210/jcem.87.3.8333.

22. Moura-Neto A, Mosci C, Santos AO, et al. *Predictive*

factors of failure in a fixed 15 mCi 131I-iodide therapy for Graves' disease. *Clin Nucl Med.* 2012 Jun;37(6):550-4. doi: 10.1097/RLU.0b013e31824851d1.

23. de Jong JA, Verkooijen HM, Valk GD, Zelissen PM, de Keizer B. *High failure rates after (131)I therapy in Graves hyperthyroidism patients with large thyroid volumes, high iodine uptake, and high iodine turnover.* *Clin Nucl Med.* 2013 Jun;38(6):401-6. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182817c78.

24. Schneider DF, Sonderman PE, Jones MF, et al. *Failure of radioactive iodine in the treatment of hyperthyroidism.* *Ann Surg Oncol.* 2014 Dec; 21(13): 4174-80. doi: 10.1245/s10434-014-3858-4.

25. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. *Thyrotoxicosis complicating pregnancy.* *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Jan;160(1):63-70.

26. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. *Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism.* *Obstet Gynecol.* 1994 Dec;84(6):946-9.

27. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. *Foetal programming by maternal thyroid disease.* *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Dec;83(6):751-8. doi: 10.1111/cen.12744.

28. Mandel SJ, Cooper DS. *The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun;86(6):2354-9. doi: 10.1210/jcem.86.6.7573.

29. Azizi F. *The safety and efficacy of antithyroid drugs.* *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Jan;5(1):107-16. doi: 10.1517/14740338.5.1.107.

30. Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD. *Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism.* *South Med J.* 1995 Sep;88(9):973-6.

31. Kallner G, Vitols S, Ljunggren JG. *Comparison of standardized initial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease.* *J Intern Med.* 1996 Jun;239(6):525-9.

32. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. *Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2157-62. doi: 10.1210/jc.2006-2135.

33. Homsanit M, Sriussadaporn S, Vannasaeng S, Peerapatit T, Nitiyanant W, Vichayanrat A. *Efficacy of single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of euthyroidism.* *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Mar;54(3):385-90.

34. He CT, Hsieh AT, Pei D, Hung YJ, Wu LY, Yang TC, et al. *Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism.* *Clin Endocrinol (Oxf).* *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Jun;60(6):676-81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02032.x.

35. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. *Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):4776-83. doi: 10.1210/jc.2013-2569.

36. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. *Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):E49-53. doi: 10.1210/jc.2011-2221.

37. Kobayashi S, Noh JY, Mukasa K, et al. *Characteristics of agranulocytosis as an adverse effect of antithyroid drugs in the second or later course of treatment.* *Thyroid.* 2014 May;24(5):796-801. doi: 10.1089/thy.2013.0476.

38. Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009; 2009: 132041. doi: 10.1155/2009/132041.
39. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl.* 2004 Aug;10(8):1018-23. doi: 10.1002/lt.20204.
40. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid.* 2009 Jul;19(7):673-4. doi: 10.1089/thy.2009.0169.
41. Anderson SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Apr;101(4):1606-14. doi: 10.1210/jc.2015-4274.
42. Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):E337-41. doi: 10.1210/jc.2010-0652.
43. Foulds N, Walpole I, Elmslie F, Mansour S. Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype. *Am J Med Genet A.* 2005 Jan 15;132A(2):130-5. doi: 10.1002/ajmg.a.30418.
44. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, et al. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jul;97(7):2396-403. doi: 10.1210/jc.2011-2860.
45. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):4373-81. doi: 10.1210/jc.2013-2831.
46. Andersen SL, Laurberg P. Antithyroid drugs and congenital heart defects: ventricular septal defect is part of the methimazole/carbimazole embryopathy. *Eur J Endocrinol.* 2014 Nov;171(5):C1-3. doi: 10.1530/EJE-14-0524.
47. Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol.* 2014 Jul;171(1):R13-20. doi: 10.1530/EJE-14-0135.
48. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid.* 2014 Oct;24(10):1533-40. doi: 10.1089/thy.2014.0150.
49. Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med.* 1981 Nov 26;305(22):1323-6. doi: 10.1056/NEJM198111263052205.
50. Sherif IH, Oyan WT, Bosairi S, Carrascal SM. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70(6):461-3.
51. Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, et al. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2002 Nov;147(5):583-9.
52. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Human birth defects. In: *The developing human: Clinically oriented embryology.* 9th edition. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2013. 471-501 pp.
53. Laurberg P, Krejbjerg A, Andersen SL. Relapse following antithyroid drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014 Oct;21(5):415-21. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000088.
54. Plummer HS. Results of administering iodine to patients having exophthalmic goiter. *JAMA.* 1923;80:1955.
55. Means JH. The response to iodine and to antithyroid drugs in Graves' disease. In: *The Thyroid and its Diseases.* 2nd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Company; 1948. 341-374 pp.
56. Momotani N, Hisaoka T, Noh J, Ishikawa N, Ito K. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Sep;75(3):738-44. doi: 10.1210/jcem.75.3.1517362.
57. Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, et al. Substituting potassium iodide for methimazole as the treatment for Graves' disease during the first trimester may reduce the incidence of congenital anomalies: a retrospective study at a single medical institution in Japan. *Thyroid.* 2015 Oct;25(10):1155-61. doi: 10.1089/thy.2014.0581.
58. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr.* 2012 Oct;161(4):760-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.057.
59. Chanoine JP, Pardou A, Bourdoux P, Delange F. Withdrawal of iodinated disinfectants at delivery decreases the recall rate at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 1988 Oct;63(10):1297-8.
60. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Adjunctive cholestyramine therapy for thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993 Jan;38(1):39-43.
61. Mercado M, Mendoza-Zubieta V, Bautista-Osorio R, Espinoza-de los Monteros AL. Treatment of hyperthyroidism with a combination of methimazole and cholestyramine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Sep;81(9):3191-3. doi: 10.1210/jcem.81.9.8784067.
62. Tsai WC, Pei D, Wang TF, et al. The effect of combination therapy with propylthiouracil and cholestyramine in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 May;62(5):521-4. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02249.x.
63. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 24;(6):CD000493. doi: 10.1002/14651858.CD000493.pub2.
64. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Perchlorate, iodine and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;24(1):133-41. doi: 10.1016/j.beem.2009.08.009.
65. Wenzel KW, Lente JR. Similar effects of thionamide drugs and perchlorate on thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease: evidence against an immunosuppressive action of thionamide drugs. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984 Jan;58(1):62-9. doi: 10.1210/jcem-58-1-62.
66. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of perchlorate in food, in particular fruits and vegetables. *EFSA Journal.* 2014;12(10):3869. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3869.
67. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;23(6):723-33. doi: 10.1016/j.beem.2009.06.002.
68. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry.* 2014 Jul;171(7):785-94. doi: 10.1176/appi.

ajp.2014.12111402.

69. Donnelly MA, Wood C, Casey B, Hobbins J, Barbour LA. Early severe fetal Graves' disease in a mother after thyroid ablation and thyroidectomy. *Obstet Gynecol.* 2015 May;125(5):1059-62. doi: 10.1097/AOG.0000000000000582.
70. Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Nov;82(11):3633-6. doi: 10.1210/jcem.82.11.4347.
71. Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract.* 2010 Jan-Feb;16(1):118-29. doi: 10.4158/EP09233.RA.
72. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid.* 1998 Sep;8(9):859-64. doi: 10.1089/thy.1998.8.859.
73. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med.* 1986 Jul 3;315(1):24-8. doi: 10.1056/NEJM198607033150104.
74. Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, Brocks V, Feldt-Rasmussen U. Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Mar 15;7(7):396-406. doi: 10.1038/nrendo.2011.34.
75. Amino N, Tanizawa O, Mori H, et al. Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982 Jul;55(1):108-12. doi: 10.1210/jcem-55-1-108.
76. Andersen SL, Olsen J, Carle A, Laurberg P. Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;100(3):1164-71. doi: 10.1210/jc.2014-3588.
77. Hamburger JI. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. *Thyroid.* 1992;2(3):219-24. doi: 10.1089/thy.1992.2.219.
78. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2009 Jan;160(1):1-8. doi: 10.1530/EJE-08-0663.
79. Rotondi M, Cappelli C, Pirali B, et al. The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after a successful course of antithyroid drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3985-8. doi: 10.1210/jc.2008-0966.
80. Nakagawa Y, Mori K, Hoshikawa S, Yamamoto M, Ito S, Yoshida K. Postpartum recurrence of Graves' hyperthyroidism can be prevented by the continuation of anti-thyroid drugs during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Oct;57(4):467-71.
81. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD003420. doi: 10.1002/14651858.CD003420.pub4.
82. McNab T, Ginsberg J. Use of anti-thyroid drugs in euthyroid pregnant women with previous Graves' disease. *Clin Invest Med.* 2005 Jun;28(3):127-31.
83. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Nonobstetric Surgery During Pregnancy: Committee Opinion No 775.* *Obstet Gynecol.* 2019;133:e285-6.
84. Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, de Vijlder JJ, Wiedijk BM, Vulsma T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5851-7. doi: 10.1210/jc.2003-030665.
85. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg P, Vulsma T. Central hypothyroidism in an infant born to an adequately treated mother with Graves' disease: an effect of maternally derived thyrotrophin receptor antibodies? *Thyroid.* 2009 Jun;19(6):661-2. doi: 10.1089/thy.2008.0348.
86. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6093-8. doi: 10.1210/jc.2004-2555.
87. McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid.* 1992 Summer;2(2):155-9. doi: 10.1089/thy.1992.2.155.
88. Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, Hosono T, Miyai K, Tanizawa O. Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves' disease. *Obstet Gynecol.* 1992 Sep;80(3 Pt 1):359-64.
89. Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol.* 2002 Jun;99(6):1040-3.
90. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2008 Jan;158(1):69-75. doi: 10.1530/EJE-07-0450.
91. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol.* 1998 Dec;139(6):584-6.
92. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid.* 1999 Jul;9(7):727-33. doi: 10.1089/thy.1999.9.727.
93. Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, et al. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2014 Oct;171(4):451-60. doi: 10.1530/EJE-14-0254.
94. Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, Luton D, Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2014 Jun;170(6):855-62. doi: 10.1530/EJE-13-0994.
95. Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapattit T, et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Mar;54(3):365-70.
96. Polak M, Le Gac I, Vuillard E, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):289-302. doi: 10.1016/j.beem.2004.03.009.
97. Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivan E, Dolitski M, Lipitz S, Achiron R. Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenat Diagn.* 2003 Sep;23(9):740-2. doi: 10.1002/pd.685.
98. Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba J, Pickett M, Oury JF, Luton D. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Apr;33(4):412-20. doi: 10.1002/uog.6315.
99. Porreco RP, Bloch CA. Fetal blood sampling in the

management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol.* 1990 Sep;76(3 Pt 2):509-12.

100. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Nov 15;153(6):655-60.

101. Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jul;189(1):159-65.

102. Kilpatrick S. Umbilical blood sampling in women with thyroid disease in pregnancy: is it necessary? *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jul;189(1):1-2.

103. Kahaly GJ. Bioassays for TSH receptor antibodies: quo vadis? *Eur Thyroid J.* 2015 Mar;4(1):3-5. doi: 10.1159/000375445.

104. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake

area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med.* 1991 May;229(5):415-20.

105. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2011 May;164(5):801-9. doi: 10.1530/EJE-10-1155.

106. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Meta.* 2012 Feb;97(2):334-42. doi: 10.1210/jc.2011-2576.

107. Lazarus JH, Parkes AB, Premawardhana LD. Postpartum thyroiditis. *Autoimmunity.* 2002 May;35(3):169-73.

108. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):303-16. doi: 10.1016/j.beem.2004.03.008.

109. Azizi F. Treatment of post-partum thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest.* 2006 Mar;29(3):244-7. doi: 10.1007/BF03345547.

Отримано 19.02.2019 ■

Булдыгина Ю.В.¹, Страфун Л.С.¹, Терехова Г.Н.¹, Шляхтич С.Л.², Паньків В.І.³

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

²Киевский городской центр эндокринной хирургии, КГКБ №3, г. Киев, Украина

³Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина

Диагностика и лечение тиреотоксикоза во время беременности и в послеродовом периоде.

Фрагмент материалов Клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде 2017 года

Резюме. В 2017 году были опубликованы установки Американской тиреоидной ассоциации (АТА) по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде [1]. Это первый просмотр аналогичных рекомендаций АТА, которые впервые были опубликованы в 2011 году. В связи с быстрым увеличением количества печатных работ на эту тему в начале проекта были запланированы просмотры рекомендаций каждые 4–5 лет. Президентом АТА с согласия правления были созданы рабочие группы с участием ком-

петентных специалистов в области взрослой и детской эндокринологии, акушерства перинатологии (материнской и фетальной медицины), эндокринной хирургии, йодного потребления и эпидемиологии. Для широкой специализации и географического представительства, а также обеспечения свежих взглядов около трети рабочей группы заменялось для каждой версии/этапа установок согласно политике АТА.

Ключевые слова: тиреотоксикоз; беременность; послеродовой период; рекомендации

Yu. V. Buldyhina¹, L. S. Strafun¹, H. M. Terekhova¹, S. L. Shliakhtych², V. I. Pankiv³

¹State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Kyiv Municipal Center of Endocrine Surgery, KMCH 3, Kyiv, Ukraine

³Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis during pregnancy and in the postpartum period.

A fragment of 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum

Abstract. In 2017, the American Thyroid Association (ATA) published the guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid diseases during pregnancy and the postpartum period [1]. This is the first review of similar ATA recommendations, which were first published in 2011. Due to the rapid increase in the number of publications on this topic, at the beginning of the project, recommendations were planned to be reviewed every 4–5 years. ATA President, with the consent of the Board, created working groups of competent specialists in the

field of adult and child endocrinology, obstetrics, perinatology (maternal and fetal medicine), endocrine surgery, iodine intake and epidemiology. For a wide range of specialization and geographical representation, as well as for providing fresh perspective, about a third of the working group has been replaced for each version/stage of guidelines in accordance with the ATA policy.

Keywords: thyrotoxicosis; pregnancy; postpartum period; recommendations