

## Дисфункция щитовидной железы при беременности

**Н. А. Петунина, Л. В. Трухина, Н. С. Мартиросян**

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова*

### Thyroid Dysfunction During Pregnancy

**N. A. Petunina, L. V. Trukhina, N. S. Martirosyan**

*I. M. Sechenov First Moscow State Medical University*

**Н**арушение функции щитовидной железы (ЩЖ) достаточно часто встречается у женщин детородного периода и может приводить к патологическому течению беременности и родов. Известно, что ЩЖ матери претерпевает физиологические изменения во время беременности. У женщин, которые не испытывают йододефицита, объем ЩЖ обычно увеличивается на 10%, у женщин же, проживающих в йододефицитных регионах, — на 20–40%. Как правило, продукция трийодтиронина ( $T_3$ ) и тироксина ( $T_4$ ) возрастает на 50%, при этом суточная потребность в йоде увеличивается вдвое [2].

Повышение функциональной активности ЩЖ у беременной женщины обусловлено несколькими факторами. Уже с первого триместра происходит стимуляция ЩЖ хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ). ХГЧ является пептидным гормоном, состоящим из двух субъединиц —  $\alpha$  и  $\beta$ . Субъединицы  $\alpha$  ХГЧ и тиреотропного гормона (ТТГ) идентичны, а  $\beta$  различаются по структуре, что обеспечивает специфичность биологического эффекта. Структурное сходство между  $\alpha$ -субъединицами ХГЧ и ТТГ объясняет стимулирующий эффект ХГЧ по отношению к ЩЖ. При нормальной беременности стимулирующее действие ХГЧ на ЩЖ приводит к небольшому и кратковременному повышению концентрации свободного тироксина (св.  $T_4$ ) в конце первого триместра и, вследствие этого, к снижению уровня ТТГ. В конце первого триместра максимальному снижению уровня ТТГ соответствует пик концентрации ХГЧ.

Стимулирование ЩЖ хорионическим гонадотропином является физиологическим процессом при беременности. Развитие транзиторного гестационного гипертиреоза происходит не у всех беременных, тем не менее у одной из пяти женщин в первом триместре беременности уровень ТТГ в сыворотке крови может временно снижаться до субнормальных показателей [12]. Причинами транзиторного гестационного гипертиреоза могут быть значительное повышение концентрации ХГЧ при многоплодной беременности, увеличение фракций изоформ ХГЧ с более длительным периодом полужизни, что приводит к его более длительному существованию, а также повышение аффинности рецепторов тиреотропного гормона (рТТГ) [4].

Кроме того, под влиянием эстрогенов повышается синтез  $T_4$ -связывающего глобулина, что приводит к повышению уровня общего  $T_4$  и снижению содержания свободной фракции гормона в сыворотке крови. Известно также, что в период беременности повышается объем циркулирующей плазмы. Возможно, рост потребности в тиреоидных гормонах связан и с ускоренным метаболизмом  $T_4$  и его трансплацентарным переносом. Таким образом, синтез и

секреция  $T_4$  должны повышаться во время беременности для поддержания нормального содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови [4].

Плацента содержит дейодазу 3-го типа в высокой концентрации [5], которая катализирует дейодирование внутреннего кольца  $T_4$  с образованием реверсивного  $T_3$ , а также способствует дейодированию йодтиронинов матери, таким образом плод обеспечивается йодом.

Гормоны ЩЖ матери играют важную роль на протяжении всего гестационного периода. На ранних сроках беременности они стимулируют функцию желтого тела, что важно для поддержания беременности на этом этапе. Физиологические эффекты тиреоидных гормонов столь многообразны, что их недостаток или избыток сказывается практически на всех системах и органах. Как отдельный орган ЩЖ у плода начинает функционировать с 12-й недели внутриутробного развития. До этого срока потребность плода в тиреоидных гормонах полностью компенсируется гормонами матери. Поэтому нормальный уровень тиреоидных гормонов матери и их фетоплацентарный перенос особенно важны на ранних стадиях эмбриогенеза. Гормоны ЩЖ оказывают влияние на рост и дифференцировку тканей, процессы оссификации, формирование ЦНС плода. Именно дисбалансу тиреоидных гормонов матери во время беременности отводится ведущая роль в нарушении психоневрологического развития детей [1].

Повышение потребности в йоде в период беременности у российских женщин обусловлено не только описанными выше физиологическими процессами, но и тем, что большая часть территории России находится в условиях йододефицита. Индивидуальная йодопрофилактика является обязательной в группах риска (беременные и кормящие) и проводится с учетом суточной потребности в йоде 250 мкг.

Осенью 2011 г. в журнале *Thyroid* было опубликовано Руководство Американской тиреологической ассоциации (АТА) по диагностике и лечению заболеваний ЩЖ во время беременности и в послеродовом периоде [2]. Авторы обобщили 20-летний опыт исследований в данной области с позиций доказательной медицины.

*Цель статьи* — представить современные подходы к диагностике и лечению заболеваний ЩЖ во время беременности.

#### Гипотиреоз

Гипотиреоз во время беременности ассоциирован с риском развития ранних и поздних осложнений гестации, таких как выкидыш и преждевременные роды, анемия,

артериальная гипертензия беременных, преждевременная отслойка плаценты и послеродовое кровотечение [3, 10]. Эти осложнения чаще встречаются при манифестном гипотиреозе, чем при субклиническом. Кроме того, гипотироксинемия у матери отрицательно влияет на развитие нервной системы и скелета плода.

Наиболее частой причиной развития первичного гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста является хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ). В популяционных исследованиях повышенный уровень ТТГ определяется у 2–3% практически здоровых небеременных женщин, при этом у 0,3–0,5% выявляется манифестный гипотиреоз, а у 2–2,5% — субклинический [8, 12]. Женщины с ХАИТ подвержены риску развития гипотиреоза уже на ранних сроках гестации даже при нормальной функции ЩЖ до беременности. Перенос ТТГ-блокирующих антител от матери к плоду может вызывать фетальный и неонатальный гипотиреоз. Фетальный гипотиреоз сопровождается замедлением внутриутробного роста, брадикардией, запоздалым развитием ядер окостенения. Длительность неонатального гипотиреоза обусловлена периодом выведения материнских антител из крови ребенка и обычно составляет 1–3 месяца. К наиболее значительным клиническим признакам неонатального гипотиреоза относят переносимую беременность, длительно не проходящую желтуху новорожденных, большой вес при рождении. Неонатальный скрининг всех новорожденных на врожденный гипотиреоз по уровню ТТГ позволяет своевременно поставить диагноз и начать лечение.

В новом руководстве АТА, как и в рекомендациях, опубликованных в 2007 г. [2, 7], не предлагается определять содержание ТТГ в сыворотке крови у всех беременных женщин. По мнению авторов, измерение уровня ТТГ на ранних сроках беременности показано тем, кто имеет высокий риск развития гипотиреоза. К этой группе отнесены женщины с дисфункцией ЩЖ в анамнезе и/или операцией на ЩЖ; с семейным анамнезом заболеваний ЩЖ; с зобом; с наличием антител к ЩЖ; с симптомами или клиническими признаками, указывающими на гипотиреоз; женщины с сахарным диабетом 1 типа; с выкидышем или преждевременными родами в анамнезе; с другими аутоиммунными заболеваниями, которые часто ассоциируются с ХАИТ, включая витилиго, надпочечниковую недостаточность, гипопаратиреоз, атрофический гастрит, пернициозную анемию, системную склеродермию, системную красную волчанку и синдром Шегрена; женщины с бесплодием; с предшествующим облучением головы и шеи; с морбидным ожирением; в возрасте 30 лет и старше; получавшие лечение амиодароном; принимающие литий или имевшие недавно (в предшествующие 6 недель) назначение йодконтрастных препаратов; проживающие в регионах тяжелого и средней тяжести йододефицита [2]. Таким образом, анализ данных длительного наблюдения за беременными женщинами позволил авторам намного расширить группу риска развития дисфункции ЩЖ.

АТА рекомендует следующие уровни ТТГ: 0,1–2,5 мЕд/л в первом, 0,2–3,0 мЕд/л во втором и 0,3–3,0 мЕд/л в третьем триместре беременности [2].

Субклинический гипотиреоз ( $2,5 \text{ мЕд/л} < \text{ТТГ} < 10 \text{ мЕд/л}$  в первом триместре беременности и  $3,0 \text{ мЕд/л} < \text{ТТГ} < 10,0 \text{ мЕд/л}$

во втором и третьем триместрах при нормальных значениях св.  $T_4$ ) ассоциирован с неблагоприятными последствиями как для матери, так и для плода, и в 2007 г. эксперты рекомендовали при превышении триместр-специфических значений ТТГ применение заместительной терапии левотироксином натрия [7]. В 2011 г. АТА предусмотрела проведение заместительной терапии левотироксином натрия при субклиническом гипотиреозе только у женщин с положительными антителами к тиреоидной пероксидазе (ТПО), считая, что нет достаточных доказательств для того, чтобы рекомендовать или не рекомендовать заместительную терапию при отсутствии циркулирующих антител к ТПО (*рис.*) [2]. Существенным изменением в тексте новых рекомендаций является расширение диапазона ТТГ, ассоциируемого с динамическим наблюдением, до 10 мЕд/л (при условии нормальных значений антител к ТПО), в то время как в предшествующих рекомендациях предлагалось активное назначение левотироксина натрия начиная с верхней границы ТТГ 2,5 мЕд/л в первом триместре беременности и 3,0 мЕд/л во втором и третьем триместрах. Наш клинический опыт свидетельствует в пользу назначения левотироксина натрия при ТТГ более 4 мЕд/л даже при отрицательных антителах к ТПО.

Ранее женщинам, получавшим заместительную терапию по поводу гипотиреоза, рекомендовалось увеличивать дозу левотироксина натрия на 4–8-й неделе беременности на 30–50% [7]. В документе АТА 2011 г. речь идет о целесообразности повышения дозы левотироксина натрия на 25–30% сразу же при задержке менструации или положительном домашнем тесте на беременность [2].

Рекомендация о достижении уровня ТТГ менее 2,5 мЕд/л до наступления беременности у женщин с гипотиреозом, планирующих беременность, остается неизменной [2, 7].

При выявлении манифестного гипотиреоза во время беременности (при превышении триместр-специфических референсных значений ТТГ и снижении уровня св.  $T_4$  или при значениях ТТГ более 10 мЕд/л независимо от уровня св.  $T_4$ ) рекомендуется как можно более быстрое достижение эутиреоза с титрацией дозы левотироксина натрия до достижения уровня ТТГ менее 2,5 мЕд/л в первом триместре беременности и менее 3,0 мЕд/л во втором и третьем триместрах. Подбор адекватной дозы левотироксина натрия проводится из расчета 2,2 мкг/кг (обычно 100–200 мкг/сут) под контролем показателей св.  $T_4$  и ТТГ. Функцию ЩЖ авторы рекомендуют оценивать через 30–40 дней. В качестве заместительной терапии может применяться препарат левотироксина натрия Эутирокс, имеющий 9 дозировок: 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137 и 150 мкг. Наличие такого количества дозировок позволяет упростить процедуру подбора необходимой дозы левотироксина натрия и создает дополнительное удобство для пациента.

В новых рекомендациях появились указания относительно изолированной гипотироксинемии: при значениях св.  $T_4$  на 5 или 10 перцентилей меньше нижней границы нормы и нормальном уровне ТТГ, по мнению экспертов, женщины не нуждаются в лечении [2]. Наиболее точным методом определения величины св.  $T_4$  является высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с тандемной масс-спектрометрией. Однако данная методика недоступна для

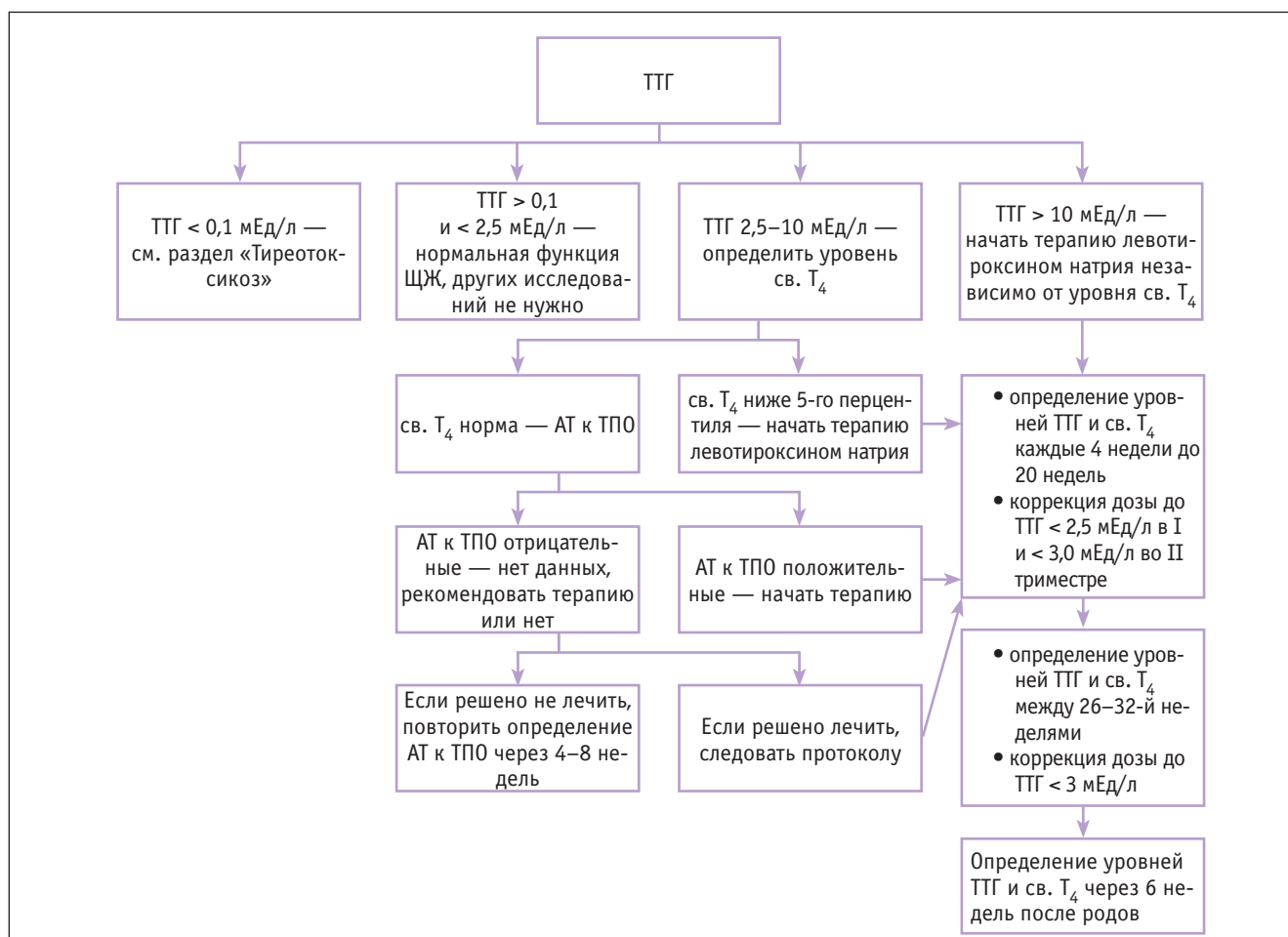


Рис. Скрининг на гипотиреоз в первом триместре беременности [2].

Примечание. АТ к ТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе; св. Т<sub>4</sub> — свободный тироксин; ТТГ — тиреотропный гормон; ЩЖ — щитовидная железа

широкого клинического применения. Кроме того, не разработаны метод-специфические и триместр-специфические референсные значения для св. Т<sub>4</sub>. А в большинстве используемых наборов не учитываются эффект разбавления, высокие концентрации Т<sub>4</sub>-связывающего глобулина, неэстерифицированных жирных кислот и низкая концентрация альбумина у беременных, что может приводить к занижению реального уровня св. Т<sub>4</sub>. По нашему мнению, необходимо учитывать ограниченность имеющихся методик оценки св. Т<sub>4</sub> и при нормальных значениях ТТГ назначать левотироксин натрия не следует.

При наличии антител и нормальном показателе ТТГ необходим мониторинг функции ЩЖ: определение уровней ТТГ и св. Т<sub>4</sub> каждые 4 недели в первой половине беременности и один раз между 26-й и 32-й неделями [2].

Женщинам, получающим заместительную терапию левотироксином натрия по поводу гипотиреоза во время беременности, рекомендуется мониторинг ТТГ каждые 4 недели в первой половине беременности, как минимум однократно между 26-й и 32-й неделями гестации и через 6 недель после родов [2]. После родов доза левотироксина натрия уменьшается до исходной (дозы, назначавшейся до наступления беременности) [2, 7]. Если в обычной практике определение уровня ТТГ каждые 4 недели нецелесообразно, то при ведении

беременных женщин рекомендации экспертов АТА по частоте определения уровня ТТГ согласуются с нашей точкой зрения.

### Тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз в период беременности встречается относительно редко: у 0,1–0,4% беременных [3, 4, 11]. Наиболее частыми причинами тиреотоксикоза являются транзиторный гипертиреоз беременных, развивающийся вследствие стимуляции ЩЖ хорионическим гонадотропином, и болезнь Грейвса [9, 11]. Такие заболевания, как токсическая аденома, многоузловой токсический зоб, подострый и безболевого тиреоидиты, встречаются во время беременности очень редко.

Тиреотоксикоз прямо коррелирует с невынашиванием беременности, поздним гестозом, преэклампсией, преждевременными родами и низким весом плода. При своевременном диагнозе болезни Грейвса и вовремя начатом адекватном лечении прогноз для матери и ребенка остается хорошим. Терапия направлена прежде всего на достижение эутиреоза у матери с сохранением уровня Т<sub>4</sub> на верхней границе нормы или превышением ее не более чем в 1,5 раза в течение всей беременности, на использование минимальных доз тиреостатических препаратов [1].

Трансплацентарный барьер проницаем для антител к рТТГ, которые могут стимулировать ЩЖ плода. Необходимо учитывать, что наличие антител к рТТГ у женщин с эутиреозом является фактором риска развития фетального и неонатального гипертиреоза [1].

Если уровень материнских антител к рТТГ повышается в раннем периоде гестации и не снижается во втором триместре, реален риск развития фетального и неонатального тиреотоксикоза [1]. Этот риск может быть оценен при проведении ультразвукографии плода, выявляющей зоб, тахикардию (более 160 уд/мин), опережение костного роста, снижение двигательной активности плода. В некоторых случаях для постановки диагноза может быть взята кровь из эмбриональной пупочной вены с помощью хордоцентеза [6]. Пациенткам с болезнью Грейвса рекомендовано определение уровня антител к рТТГ на 22–24-й неделях беременности, так как высокие титры антител в эти сроки являются фактором риска фетального и неонатального гипертиреоза, а превышение нормы более чем в 3 раза требует обследования плода и ведения беременности с участием специалиста-перинатолога [2].

Выявление клинических признаков тиреотоксикоза нередко бывает сложной задачей в связи с его симптоматическим сходством с нормальной беременностью. Утомляемость, нервозность, сердцебиение, тошнота и рвота могут сопровождать беременность без тиреотоксикоза. В пользу заболевания может свидетельствовать отсутствие обычной для беременности прибавки в весе или даже снижение веса, несмотря на повышенный аппетит и отсутствие рвоты [5].

Диагноз тиреотоксикоза может быть подтвержден лабораторными тестами. У пациенток с выраженной клинической картиной определяются сниженный уровень ТТГ (менее 0,1 мЕд/л) и повышенные значения свободных фракций  $T_4$  и  $T_3$ . Снижение уровня ТТГ в первом триместре гестации, как было отмечено выше, часто выявляется у беременных в норме и может сочетаться с рвотой беременных (*hyperemesis gravidarum*); транзиторный гипертиреоз у беременных необходимо отграничивать от тиреотоксикоза [7, 13]. У всех женщин с *hyperemesis gravidarum* обязательно надо исследовать функцию ЩЖ [1]. Выраженное и длительное снижение уровня ТТГ, наличие характерных клинических проявлений, выявление антител к ткани ЩЖ (наиболее значим повышенный титр антител к рТТГ) свидетельствуют в пользу тиреотоксикоза аутоиммунного генеза. В рекомендациях 2007 г. рассматривалась возможность назначения тиреостатической терапии женщинам с *hyperemesis gravidarum*, однако подтвержденные данные об эффективности такой терапии достаточно противоречивы [7]. АТА в 2011 г. не рекомендовала назначение тиреостатиков при транзитном гестационном тиреотоксикозе [2].

Плацентарный барьер проницаем для антитиреоидных препаратов, проницаемость для тиреоидных гормонов является очень низкой. Лечение болезни Грейвса во время беременности антитиреоидными препаратами может индуцировать развитие фетального гипотиреоза. Гипотиреоз у плода оказывает тяжелое воздействие на развитие ЦНС, что можно предотвратить назначением дозы тиреостати-

ческих препаратов, поддерживающих уровень тиреоидных гормонов у матери на верхней границе нормы.

Лечение антитиреоидными препаратами повышает потенциальный риск развития генетических аномалий. Описаны случаи лекарственно-зависимых врожденных аномалий, в том числе аплазии кожи и других серьезных эмбриопатий, у детей, рожденных матерями, применявшими тиамазол. При приеме пропилтиоурацила до настоящего времени случаи аплазии кожи не выявлялись [14]. Исследования влияния на ЩЖ плода принимаемых матерью тиреостатических препаратов различий между пропилтиоурацилом и тиамазолом не показали. Водорастворимые свойства пропилтиоурацила и плохое проникновение через фетоплацентарный барьер позволили рекомендовать его в 2007 г. как препарат выбора во время беременности, особенно в первом триместре; при отсутствии пропилтиоурацила или аллергических реакций на него указывалось на возможность применения тиамазола [7]. В рекомендациях 2011 г. пропилтиоурацил представлен как препарат второго выбора ввиду большей гепатотоксичности. Пропилтиоурацил в дозе до 300 мг/день остается предпочтительным препаратом для лечения гипертиреоза в первом триместре беременности, далее пациенток рекомендуется переводить на метимазол [2]. Однако необходимо отметить, что доказательность этой рекомендации отсутствует. Безопасная для матери и плода доза метимазола — до 20–30 мг/сут. На отечественном рынке метимазол представлен препаратом Тирозол. Тирозол имеет две дозировки — 5 и 10 мг, — что обеспечивает удобство терапии и позволяет снизить количество принимаемых таблеток в 2 раза. При достижении эутиреоза доза антитиреоидных препаратов должна быть снижена до минимальной.

По мнению Lewis E. Braverman и соавт., при наступлении иммунологической ремиссии (обычно после 4–6-го месяца беременности) возможно прекращение лечения [1]. Комбинированная схема терапии болезни Грейвса «блокируй и замещай» у беременных не используется [7], за исключением редких случаев гипертиреоза у плода [6]. У женщин, получающих антитиреоидную терапию, необходимо контролировать уровни ТТГ и св.  $T_4$  каждые 2–6 недель с целью поддержания значения св.  $T_4$  несколько выше нормального референсного диапазона [2].

Если в связи с тяжестью тиреотоксикоза и отсутствием эффекта от тиреостатиков беременной женщине рекомендуется проведение хирургического лечения, предпочтительным периодом для операции является второй триместр беременности [2, 7]. Лечение радиоактивным йодом при беременности противопоказано ввиду очень высокого риска разрушения фетальной ЩЖ, а также возможности других радиационных осложнений [5, 7].

Пациентки с болезнью Грейвса должны быть проинформированы о необходимости достижения эутиреоза до зачатия. По-нашему мнению, вопрос планирования беременности при болезни Грейвса в анамнезе следует решать индивидуально. При высоком риске рецидива заболевания женщине может быть рекомендовано радикальное лечение, тогда как в случаях ремиссии более 1 года, при нормальном объеме ЩЖ и не выходящих за пределы нормы значениях антител к рТТГ оно не показано. При проведении радиойод-



терапии беременность должна планироваться не ранее чем через 6 месяцев после курса лечения.

### Заключение

Физиологически протекающая беременность влияет на самочувствие женщины, нередко маскируя симптомы и

затрудняя диагностику нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ). Знание особенностей изменения функциональной активности ЩЖ матери в течение беременности, факторов риска ее нарушения позволяет своевременно выявлять патологию ЩЖ и предотвращать связанные с ней акушерские и перинатальные осложнения.

### Резюме

**Цель статьи:** представление современных подходов к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) во время беременности.

**Основные положения.** Заболевания ЩЖ в период гестации связаны с высоким риском осложнений со стороны плода и матери. Даже легкий дефицит материнских тиреоидных гормонов может привести к нарушению дифференцировки нервной системы и скелета плода. Дисфункция ЩЖ у беременных часто имеет субклиническое течение, что нелегко выявить без специальных программ скрининга. Своевременное лечение заболеваний ЩЖ во время беременности играет важную роль в предотвращении их неблагоприятных последствий для матери и плода.

**Заключение.** Знание особенностей физиологических изменений функциональной активности ЩЖ женщины в гестационный период и факторов риска ее нарушения позволяет своевременно выявлять патологию ЩЖ и предотвращать связанные с ней акушерские и перинатальные осложнения.

**Ключевые слова:** беременность, гипотиреоз, тиреотоксикоз.

### Summary

**Purpose of the Paper:** To outline modern approaches to diagnosing and treating thyroid disorders during pregnancy.

**Key Points:** In pregnant women, thyroid disorders are associated with a high risk of fetal and maternal complications. Even a mild deficiency of maternal thyroid hormones can affect the differentiation of the nervous system and the skeleton in fetuses.

During pregnancy, thyroid dysfunction is very often subclinical and is difficult to detect beyond specially designed screening programs.

Timely treatment of thyroid disorders during pregnancy is important to prevent their adverse consequences, both maternal and fetal.

**Conclusion:** Understanding the specific physiological changes in the thyroid function in pregnant women and the risk factors that may cause thyroid dysfunction help detect these abnormalities in a timely manner and prevent related obstetric and perinatal complications.

**Keywords:** pregnancy, hypothyroidism, hyperthyroidism.

### Литература

1. Braverman L. E. *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 9<sup>th</sup> Ed. Part IX. *Thyroid disease during pregnancy* / L. E. Braverman, R. D. Utiger. Lippincott Williams and Wilkins. 2005. P. 1086–1108.
2. *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum* / A. Stagnaro-Green, M. Abalovich, E. Alexander, F. Azizi [et al.] // *Thyroid*. 2011. Vol. 21. N 10. P. 1081–1125.
3. Krassas G. E. *Thyroid function and human reproductive health* / G. E. Krassas, K. Poppe, D. Glinde // *Endocr. Rev.* 2010. 31. N 5. P. 702–755.
4. Lazarus J. N. *Thyroid and pregnancy* // *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 3. N 4. P. 149–152.
5. Lazarus J. N. *Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management* // *Treat. Endocrinol.* 2005. Vol. 4. N 1. P. 31–41.
6. *Management of Graves, disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring* / D. Luton, I. Le Gac, E. Vuillard, M. Castanet [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. N 11. P. 6093–6098.
7. *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline* / M. Abalovich, N. Amino, L. A. Barbour, R. H. Cobin [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. N 8 (Suppl.). P. S1–47.
8. *Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening* / W. C. Allan, J. E. Haddow, G. E. Palomaki, J. R. Williams [et al.] // *J. Med. Screen.* 2000. Vol. 7. N 3. P. 127–130.
9. Mestman J. H. *Hyperthyroidism in pregnancy* // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 18. N 2. P. 267–288.
10. *Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy* / M. Abalovich, S. Gutierrez, G. Alcaraz, G. Maccallini [et al.] // *Thyroid*. 2002. Vol. 12. N 1. P. 63–68.
11. Patil-Sisodia K. *Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update* / K. Patil-Sisodia, J. H. Mestman // *Endocr. Pract.* 2010. Vol. 16. N 1. P. 118–129.
12. *Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes* / B. M. Casey, J. S. Dashe, C. E. Wells, D. D. McIntire [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 107. N 2 (Pt. 1). P. 337–341.
13. Tan J. Y. *Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum* / J. Y. Tan, K. C. Loh, G. S. Yeo, Y. C. Chee // *BJOG*. 2002. Vol. 109. N 6. P. 683–688.
14. *Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects* / M. Clementi, E. Di Gianantonio, M. Cassina, E. Leoncini [et al.]; SAFE-Med Study Group // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. N 11. P. E337–341. ■