

## ГИПОФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Петров Ю.А.<sup>1</sup>, Блесманович А.Е.<sup>1</sup>, Алехина А.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Доказано, что щитовидная железа играет огромную роль в организме человека. Она воздействует на все виды обмена, обеспечивает рост и дифференцировку тканей, а также оказывает весомое влияние на репродуктивную систему. Отмечено, что сниженная выработка тиреоидных гормонов может приводить к бесплодию, невынашиванию, осложнениям течения беременности. Показано, что в 1 триместре материнские гормоны играют чрезвычайно важную роль в нормальном формировании и развитии центральной нервной системы плода, поэтому дисфункция щитовидной железы чревата грозными последствиями. Основными причинами гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста является аутоиммунный тиреоидит и дефицит йода. Выявлено, что при данных состояниях щитовидная железа не может функционировать в режиме повышенной нагрузки, который диктует ей беременность. Доказано, что как при манифестном, так и при субклиническом гипотиреозе достоверно чаще встречается самопроизвольное прерывание беременности, фетоплацентарная недостаточность, гестоз и др. Немаловажную проблему на сегодняшний день составляет такое состояние, как изолированная гестационная гипотироксинемия. Сложность ее выявления заключается в том, что на сегодняшний день еще не созданы референсные значения уровня свободного тироксина в зависимости от срока беременности, и методы его определения не являются совершенными. Однако снижение уровня Т<sub>4</sub> на ранних сроках гестации чревато серьезными последствиями для ребенка. Отмечено, что при своевременной диагностике сниженной функции щитовидной железы и назначении терапии препаратами левотироксина, а, следовательно, компенсации гипотиреоза, оцениваемой с помощью определения уровня тиреотропного гормона, целевой концентрацией которого является значение менее 2,5 мЕд/л, можно предотвратить развитие осложнений и позволить женщине осуществить свое главное предназначение и испытать радость материнства.

Ключевые слова: гипотиреоз, бесплодие, беременность, тироксин, изолированная гипотироксинемия.

## HYPOFUNCTION OF THE THYROID GLAND AND PREGNANCY

Petrov Yu.A.<sup>1</sup>, Blesmanovich A.E.<sup>1</sup>, Alekhina A.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian, Rostov-On-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

It is proved that the thyroid gland plays a huge role in the human body. It affects all types of metabolism, provides growth and differentiation of tissues, and also has a significant influence on the reproductive system. It is noted that a decreased production of thyroid hormones can lead to infertility, miscarriage, complications of pregnancy. It is shown that in the first trimester, the mother hormones play an extremely important role in the normal formation and development of the central nervous system of the fetus, therefore, dysfunction of the thyroid gland is fraught with terrible consequences. The main causes of hypothyroidism in women of reproductive age is autoimmune thyroiditis and iodine deficiency. It was revealed that under these conditions the thyroid gland cannot function in the regime of increased load, which is dictated to her by pregnancy. It is proved that in both manifest and subclinical hypothyroidism, spontaneous abortion, fetoplacental insufficiency, gestosis, etc. are more likely to occur more often. An important problem today is a condition such as isolated gestational hypothyroxinemia. The complexity of its detection lies in the fact that at present no reference values of the level of free thyroxine have been created depending on the gestational age, and the methods of its determination are not perfect. However, a decrease in T<sub>4</sub> in the early stages of gestation is fraught with serious consequences for the child. It was noted that with the timely diagnosis of reduced thyroid function, the timely administration of therapy with L-thyroxine preparations, and therefore the compensation of hypothyroidism, estimated by the determination of the level of thyroid-stimulating hormone, the target concentration of which is less than 2.5 mU / l, complications and allow a woman to fulfill her main mission and experience the joy of motherhood.

Keywords: hypothyroidism, infertility, pregnancy, thyroxine, isolated hypothyroxinemia.

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) на сегодняшний день являются одной из наиболее распространенных эндокринных патологий. Тиреоидные гормоны, к которым

относятся тироксин (Т<sub>4</sub>) и трийодтиронин (Т<sub>3</sub>), выполняют в организме ряд важнейших функций. Уже начиная с внутриутробного периода они стимулируют рост и развитие организма, дифференцировку тканей. Трудно назвать часть организма или какой-либо физиологический процесс, на которые бы не воздействовали гормоны щитовидной железы. Они оказывают влияние на все виды обмена, сердечно-сосудистую, нервную, иммунную систему и др. Особый интерес представляет связь ЩЖ и репродуктивной системы женщины. Доказано, что два этих важных звена организма способны оказывать взаимное влияние друг на друга. С одной стороны, половые гормоны участвуют в обеспечении транспорта и взаимодействия с рецепторами тиреоидных гормонов, с другой - последние регулируют процессы синтеза половых гормонов, овуляции, лютеогенез. Интересен тот факт, что Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> обнаружены в фолликулярной жидкости, и между концентрацией Т<sub>4</sub> в ней и в сыворотке крови была выявлена положительная корреляция. Также известно, что в яичниках, в том числе на самих ооцитах, имеются рецепторы к тиреотропному гормону (ТТГ) и Т<sub>3</sub>, поэтому гормоны щитовидной железы могут непосредственно влиять на процессы созревания яйцеклетки [1]. Следуя из вышесказанного, можно с абсолютной уверенностью сказать, что нарушения в работе щитовидной железы сказываются не самым лучшим образом на фертильности женщины, беременности и, конечно, на состоянии здоровья будущего ребенка. Особенно остро на сегодняшний день стоит проблема недостаточной функции ЩЖ, так как до сих пор нет четкого алгоритма, позволяющего диагностировать и лечить те или иные состояния, сопровождающиеся снижением уровня тиреоидных гормонов [2].

**Цель работы:** анализ литературы по различным аспектам фертильности и течения беременности при гипотиреозе щитовидной железы.

Исходя из того, что гормоны ЩЖ, как было сказано выше, существенно влияют на репродуктивную систему, пациентка, имеющая гипотиреоз (ГТ), может прийти с жалобами на нарушения менструального цикла (НМЦ), чаще проявляющиеся олиго- или аменореей, реже наблюдается полименорея и меноррагия. Голдсмит и др. обнаружили, что у 8 из 10 женщин с гипотиреозом имелось НМЦ [3]. Скотт и Мусси, проведя исследование, отметили что у 68% женщин со сниженной функцией щитовидной железы были нарушения цикла [4]. В совокупности эти данные показывают, что частота нарушений менструальной функции при гипотиреозе примерно в три раза выше, чем в популяции.

Несомненно, важно подумать о возможной патологии щитовидной железы у женщин с бесплодием. При гипотиреозе нарушение фертильности может происходить как посредством нарушения периферического действия тиреоидных гормонов на органы репродуктивной системы, о котором говорилось выше, так и за счет нарушения гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений. Известно, что тиреотропин-рилизинг-гормон стимулирует

выделение не только ТТГ, но и пролактина (ПРЛ), хотя и в меньшей степени. В результате, в условиях гипотиреоза может увеличиваться концентрация ПРЛ и дофамина, что приводит к нарушению выработки фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов в связи с уменьшением секреции гонадолиберина гипоталамусом. Важно отметить, что длительная стимуляция гипофиза может приводить к развитию вторичной аденомы, которая подвергается обратному развитию при начале терапии и компенсации гипотиреоза [5]. Дефицит гормонов щитовидной железы приводит к снижению синтеза глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в результате повышается концентрация свободных фракций эстрогенов и андрогенов, что приводит к нарушению механизма обратной связи с гипофизом и гипоталамусом. Также отмечено повышение чувствительности рецепторов к эстрогену, развивается относительный дефицит прогестерона, что приводит к процессам гиперплазии в матке и молочных железах. Е.Б. Камповая-Полевая считает, что недостаточная функциональная активность щитовидной железы может в 3,8 раза повышать риск развития дисплазии молочных желез [6].

Важным моментом является выявление на прегравидарном этапе субклинического гипотиреоза (СГТ) и носителей антител к пероксидазе ЩЖ (АТ-ТПО). Эти женщины имеют повышенный риск манифестации гипотиреоза во время беременности. Результаты исследования С.Г. Перминовой показали, что структурные изменения щитовидной железы отмечались у каждой 3-й женщины с бесплодием, что было в 2,5 раза выше, чем у пациенток с сохраненной фертильностью, причем преобладающими являлись признаки аутоиммунного тиреоидита. Ведущей причиной инфертильности у женщин с АИТ был эндометриоз, а у пациенток, имеющих гипотиреоз - синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [7]. При гипофункции щитовидной железы, как известно, за счет снижения ГСПГ повышается концентрация андрогенов, что может привести к усугублению гиперандрогении при СПКЯ, играющей важную роль в механизме развития ановуляции. Кроме того, АИТ может сочетаться с аутоиммунным поражением других органов, в том числе и яичников (преждевременная овариальная недостаточность), что может приводить к существенному снижению овариального резерва.

Распространенность гипотиреоза у беременных составляет около 2% [8]. Основными причинами данного состояния у женщин репродуктивного возраста является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), при котором происходит деструкция тиреоцитов вследствие аутоагрессии собственной иммунной системы, в результате имеющаяся в норме ткань ЩЖ замещается фиброзной и снижается выработка гормонов. Также в районах, где наблюдается недостаток йода, причиной снижения функции щитовидной железы может быть йододефицит. Принципиально важно для выбора последующей тактики ведения женщины определить, был

ли диагностирован гипотиреоз уже до беременности либо во время нее.

Для того чтобы понять, как дефицит тиреоидных гормонов может сказаться на течении беременности и развитии плода, необходимо разобраться в том, что происходит в норме. Внутриутробно щитовидная железа плода начинает функционировать и секретировать тиреоидные гормоны только с 15-16-й недели. Гормоны ЩЖ играют важную роль в развитии центральной нервной системы, а именно процессах формирования и роста дендритов и аксонов, синаптогенезе, миелинизации, миграции нейронов. Именно поэтому щитовидная железа матери работает в повышенном режиме и терпит достаточно высокую нагрузку. В течение первого триместра беременности хорионический гонадотропин (ХГЧ), концентрация которого достигает пика на 10-12-й неделе, действует как агонист ТТГ. Это приводит к повышению концентрации  $T_4$  и  $T_3$  при одновременном снижении уровня тиреотропного гормона, в некоторых случаях даже меньше нижней границы нормы. В то же время повышенный уровень эстрогенов стимулирует существенное увеличение тироксин-связывающего глобулина (ТСГ), вследствие этого повышается уровень общих  $T_4$  и  $T_3$ , а концентрация свободных фракций остается в норме или даже имеет тенденцию к снижению, следовательно, чтобы поддерживать уровень  $T_4$ , ЩЖ женщины должна выделять больше тироксина, пока не будет достигнуто новое равновесие, и в конечном счете должно установиться состояние материнского эутиреоза, с одной стороны, и удовлетвориться потребность плода в тиреоидных гормонах - с другой [9]. В дополнение ко всему при беременности увеличивается экскреция йода с мочой и повышение его транспорта через плаценту [10]. Таким образом, основные изменения в функционировании щитовидной железы, связанные с гестацией, диктуются повышенной потребностью в увеличении продукции  $T_4$  и  $T_3$  (в норме на 30-40%), которая в свою очередь напрямую зависит от целостности органа и адекватного поступления йода. У женщин с АИТ не хватает функциональных возможностей ЩЖ для обеспечения повышенной выработки гормонов. При недостаточном поступлении йода пул йодидов в щитовидной железе постепенно истощается. При йододефиците в ответ на снижение синтеза  $T_4$  и  $T_3$  повышается концентрация ТТГ, что приводит к гиперплазии ЩЖ и формированию зоба. Беременные женщины нуждаются в повышенном поступлении йодидов, что обусловлено определенными процессами, о которых сказано выше. Следовательно, дефицит йода является важным фактором развития гипотиреоза, особенно в период гестации [11].

Итак, чтобы разобраться в пагубном влиянии гипофункции щитовидной железы на течение беременности и развитие плода, для начала нужно обозначить, что, собственно, является гипотиреозом. Основным лабораторным показателем, позволяющим выявить нарушение функции ЩЖ, является ТТГ. У небеременных норма последнего составляет 0,4-

4 мЕд/л. При концентрации тиреотропного гормона, равной 4-10 мЕд/л, и нормальном уровне свободного Т<sub>4</sub> (fТ<sub>4</sub>) диагностируется так называемый субклинический гипотиреоз (СГТ), который подробнее будет рассмотрен ниже. Концентрации ТТГ свыше 10 мЕд/л говорят о манифестном гипотиреозе. У беременных же верхняя граница нормы существенно снижается, референсные интервалы составляют 0,1-2,5 мЕд/л для 1 триместра, 0,2-3 мЕд/л и 0,3-3 мЕд/л для 2 и 3 триместра соответственно [12; 13].

При гипофункции щитовидной железы достоверно чаще встречается невынашивание беременности, анемия, гестоз. Проведен ряд исследований, в ходе которых был выявлен повышенный риск отслойки плаценты, а также возможная связь дисфункции ЩЖ с развитием преждевременных родов и/или низкой массой тела при рождении [14]. Более высокий показатель случаев мертворождения и/или перинатальной смертности был обнаружен в 4 из 6 исследований, связанных с наблюдением за женщинами с манифестным гипотиреозом и в 1 из 3 исследований с СГТ. Также была показана повышенная частота послеродового кровотечения у пациенток, имеющих ГТ. По данным исследования Т.Е. Белокриницкой, в ходе которого проводился анализ течения беременности и родов у женщин с заболеваниями ЩЖ, каждая вторая пациентка имела угрозу прерывания беременности на различных сроках, у 95% беременных были выявлены признаки хронической плацентарной недостаточности, основными из которых являлись нарушение кровотока в системе мать-плацента-плод, по данным доплерографии, уменьшение площади и изменение трофической функции плаценты, что проявлялось задержкой развития плода [15]. Т.В. Павлова выявила, что у 29,5% детей от матерей, имеющих ГТ, имелись последствия фетоплацентарной недостаточности (ФПН), а именно задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), гипотрофия. Также было показано, что аномалии родовой деятельности встречались в 3 раза чаще, чем в группе контроля [16].

Важно помнить о том, что в анализах может быть выявлен нормальный уровень ТТГ и сниженная концентрация fТ<sub>4</sub> - так называемая изолированная гестационная гипотироксинемия (ИГГТ). Данное состояние вызывает много споров у ученых всего мира. Считается, что наиболее важным и опасным является снижение свободного Т<sub>4</sub> в 1 триместре беременности, когда материнские тиреоидные гормоны играют важнейшую роль в формировании ЦНС ребенка. Одно из первых исследований, посвященных изолированному гипо-Т<sub>4</sub>, было опубликовано в Нидерландах. Авторы проводили исследование функции щитовидной железы у 220 здоровых женщин на 12-й неделе беременности, проживающих в районе дефицита йода. Было выявлено 22 пациентки, чьи значения концентрации fТ<sub>4</sub> были низконормальными. Анализ показал, что сниженный уровень материнского fТ<sub>4</sub> на ранних сроках гестации связан со значительно повышенным риском нарушения нервной системы у

потомства. Во втором исследовании, опубликованном несколько лет спустя, те же исследователи сделали большую выборку женщин с ИГГТ и выбрали более подходящую контрольную группу беременных женщин с нормальным уровнем  $fT_4$ . Детское развитие оценивалось в течение первых трех лет жизни. Вывод заключался в том, что изолированная гипотироксинемия на ранних сроках беременности была независимой детерминантой задержки психомоторного развития детей. Однако было выявлено, что только 14% женщин, которые имели изначально сниженный уровень свободного  $T_4$ , оставались к концу беременности с ИГГТ, тогда как у 26% спонтанно устанавливались нормальные показатели  $fT_4$  и 60% имели частичное восстановление его уровня. Интересно то, что степень развития нарушений ЦНС у младенцев коррелировала со способностью женщин восстанавливать оптимальные значения  $fT_4$  на более поздних сроках гестации, что может указывать на то, что изолированная гестационная гипотироксинемия на ранних сроках не является достаточным фактором для того, чтобы повлиять на развитие плода [17]. Довольно противоречивые результаты исследований и мнения, касающиеся ИГГТ и ее пагубного влияния как на течение беременности, так и на ребенка, заставляют искать новые пути решения проблемы. В первую очередь важно знать, как определить реальное ли это снижение уровня  $T_4$ , которое имеет под собой грозные последствия, либо гипотироксинемия связана с несовершенством методов определения свободного  $T_4$ , отсутствием референсных диапазонов  $fT_4$  для разных сроков беременности. По мере увеличения срока гестации также увеличивается и уровень тироксинсвязывающего глобулина, следовательно, будет происходить постепенное искусственное занижение уровня  $fT_4$  при его определении рутинными методами [18].

В.В. Фадеев отмечает, что в условиях недостаточного поступления йода в организм беременной женщины может сформироваться относительная гипотироксинемия, что влечет за собой неблагоприятные последствия для развития плода. При йододефиците ЩЖ в 1 триместре под действием хорионического гонадотропина начинает синтезировать относительный избыток  $T_3$  (как компенсаторный механизм). Трийодтиронин в повышенной концентрации тормозит выработку ТТГ, следовательно, развивается относительный дефицит  $fT_4$ , а ведь именно он необходим для развития центральной нервной системы, так как  $T_3$  образуется из  $T_4$  в мозге плода под действием фермента дейодиназа 2 типа. То есть при йододефиците  $T_4$  находится в пределах референсных значений, но он относительно ниже уровня, который должен быть при адекватном поступлении йода в организм женщины [19; 20].

Существует немало споров насчет проведения скрининга на выявление дисфункции щитовидной железы на прегравидарном этапе. Предложено исследовать функцию ЩЖ у женщин из так называемых групп риска по развитию гипотиреоза во время беременности, к

ним относятся: женщины, возраст которых превышает 30 лет; женщины, у которых есть кровные родственники с АИТ или гипотиреозом; пациентки с зобом; женщины с наличием АТ-ТПО; пациентки, имеющие симптомы или клинические признаки гипопункции щитовидной железы; женщины с сахарным диабетом 1 типа или другими заболеваниями, имеющими аутоиммунную природу; женщины с бесплодием; женщины, имеющие в анамнезе невынашивание беременности или преждевременные роды; женщины, проживающие в регионах йодного дефицита; женщины, уже получающие заместительную терапию; женщины, имеющие в анамнезе оперативные вмешательства на щитовидной железе, облучение области головы и шеи [21; 22].

На этапе планирования беременности при выявлении субклинического гипотиреоза по рекомендациям Европейской тиреоидной ассоциации необходима заместительная терапия L-тироксином, причем коррекция функции ЩЖ осуществляется уже при уровне ТТГ более 2,5 мЕд/л. Таким образом, оптимальная концентрация тиреотропного гормона у пациентки, планирующей беременность, должна составлять менее 2,5 мЕд/л, следовательно, рекомендуется назначение женщине Т<sub>4</sub> в индивидуально подобранной дозе для достижения целевого значения ТТГ [23].

При обнаружении СГТ во время беременности у женщин, имеющих АТ-ТПО, показана заместительная терапия L- Т<sub>4</sub>, доза подбирается индивидуально, исходя из того что уровень ТТГ должен быть менее 2,5 мЕд/л. При выявлении манифестного гипотиреоза беременной сразу назначается полная заместительная доза (2,3 мг/кг). Если пациентка уже принимала L-тироксин до беременности, то дозу необходимо увеличить на 25-50% [24].

В клинических рекомендациях Европейской тиреоидной организации сказано, что терапия левотироксином не показана при изолированной гипотироксинемии, выявленной во втором и третьем триместрах, однако рекомендована в 1 триместре, так как снижение уровня Т<sub>4</sub> в данный период ассоциировано с немалыми рисками для ребенка [25].

У женщин, находящихся на заместительной гормональной терапии, необходимо определять уровень ТТГ с интервалом 4-6 недель в 1 триместре, во втором и третьем триместре достаточно однократного определения, если не имеется каких-либо дополнительных показаний [26].

Что касается йода, то его потребление у беременной женщины должно быть не менее 250 мкг/сут, следовательно, рекомендуется его дополнительный прием в виде различных препаратов для беременных.

Итак, гипопункция щитовидной железы оказывает большое негативное влияние на фертильность женщины, течение беременности и, безусловно, на развитие плода и формирование его центральной нервной системы, что было доказано в результате

многочисленных исследований. На сегодняшний день разработано немало клинических рекомендаций по тактике выявления и ведения пациенток с заболеваниями щитовидной железы, однако они все еще нуждаются в усовершенствовании, так как до сих пор остается много спорных вопросов по поводу как диагностики, так и лечения манифестного и субклинического гипотиреоза, изолированной гипотироксинемии. Еще одной важной стратегией является разработка референсных значений Т<sub>4</sub> для разных периодов беременности и усовершенствование методов его определения. Доказано, что своевременная диагностика и компенсация гипотиреоза позволяет предотвратить осложнения и родить женщине здорового и полноценного ребенка [27].

### Список литературы

1. Sanjay S., Bharti S., Rajeev P. et al. // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2016, no. 20 (1), pp. 108-113.
2. Мануйлова Ю.А. Новости мировой тиреологии / Ю.А. Мануйлова, М.А. Свиридонова, А.Е. Шведова // Клиническая и экспериментальная тиреология. - 2015. - № 4. - С. 13.
3. Goldsmith R.E., Sturgis S.H., Lerman J., Stanbury J.B. The menstrual pattern in thyroid disease // J Clin Endocrinol Metab, 1952, no. 12, pp. 846-855.
4. Scott Jr J.C., Mussey E. Menstrual patterns in myxedema // Am J Obstet Gynecol, 1964, no. 90, pp. 161-165.
5. Михайлова С.В. Аутоиммунные болезни щитовидной железы и репродуктивные нарушения у женщин / С.В Михайлова, Т.А Зыкова // Сибирский медицинский журнал. - 2013. - № 8. - С. 26-30.
6. Кампова-Полевая Е.Б. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы / Е.Б. Кампова-Полевая, С.С. Чистякова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 343 с.
7. Перминова С.Г. Патология щитовидной железы у женщин с бесплодием // Клиническая и экспериментальная тиреология. - 2011. - № 4. - С. 44-51.
8. Ковалева М.М. Гипотиреоз и беременность // Журнал Национального научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова. - 2011. - № 2. - С. 89-91.
9. Krassas G.E., Poppe K., Glinoe D. Thyroid Function and Human Reproductive Health // Endocrine Reviews, 2010, vol. 31, no. 5, pp. 702-755.
10. Нечаева М.В. Влияние йодного дефицита на течение беременности и родов, пути коррекции у женщин города Самары / М.В. Нечаева, О.В. Власова, А.С. Пинкина // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2011. - № 1 (7). - С. 1631-1634.

11. Свиридонова М.А. Дефицит йода, формирование и развитие организма // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. - 2014. - № 1. - С. 9-14.
12. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде Американской тиреологической ассоциации // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. - 2012. - № 1. - С. 7-18.
13. Подзолков А.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высококонормальный уровень ТТГ / А.В. Подзолков, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. - 2009. - № 5 (2). - С. 4-16.
14. Cleary-Goldman J., Malone F.D., Lambert-Messerlian G. et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome // *Obstet Gynecol*, 2008, no. 112, pp. 85-92.
15. Белокриницкая Т.Е. Течение беременности и состояние фетоплацентарного комплекса при заболеваниях щитовидной железы // *Дальневосточный медицинский журнал*. - 2007. - № 1. - С. 27-29.
16. Павлова Т.В. Современные клинико-морфологические аспекты гипотиреоза при беременности / Т.В. Павлова, Е.С. Малютина, В.А. Петрухин // *Научные ведомости*. - 2012. - № 16 (135). - С. 40-43.
17. Pop V.J., Kuijpers J.L., van Baar A.L. et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1999, no. 50, pp. 149-155.
18. Луценко Л.А. Патология щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста: прекоцепционная подготовка и тактика ведения во время беременности // *Международный эндокринологический журнал*. - 2015. - № 2 (66). - С. 111-116.
19. Фадеев В.В. Гипотиреоз и изолированная гипотироксинемия во время беременности // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. - 2011. - № 1. - С. 6-13.
20. Романенко Т.Г. Особенности функционирования щитовидной железы у беременных на фоне йододефицита / Т.Г. Романенко, О.И. Чайка // *Международный эндокринологический журнал*. - 2014. - № 4 (60). - С. 89-94.
21. Давыдова Ю.В. Ведение беременных с нарушением тиреологической функции во время беременности и после родов // *Репродуктивная эндокринология*. - 2013. - № 1 (9). - С. 67.
22. Каминский А.В. Гипотиреоз и беременность: новые рекомендации по особенностям диагностики и тактике лечения / А.В. Каминский, Т.Ф. Татарчук // *Международный эндокринологический журнал*. - 2017. - № 2. - С. 152-157.
23. Карзанова Л.П. Диагностика и мониторинг гипотиреоза при планировании и вынашивании беременности // *Медиаль*. - 2013. - № 2 (7). - С. 51-52.

24. Каминский А.В. Особенности ведения беременных с воспалительными заболеваниями щитовидной железы и антителоположительных женщин // Международный эндокринологический журнал. - 2017. - № 5. - С. 329-335.
25. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза у беременных женщин и детей // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2014. - № 3. - С. 20-26.
26. Фадеев В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: современность и перспективы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2012. - № 8 (3). - С. 17-29.
27. Петров Ю.А. Семья и здоровье. - М.: Медицинская книга, 2014. - 312 с.