

## СКРИНИНГ ЗА ПОСТПАРТАЛНА ТИРЕОИДНА ДИСФУНКЦИЯ

Д. Гавраилова

Факултет "Обществено здраве", Медицински университет – София

## SCREENING FOR POSTPARTUM THYROID DYSFUNCTION

D. Gavrilova

Faculty of Public Health, Medical University – Sofia

**Резюме:** Постпарталната тиреоидна дисфункция (PPTD) е често срещано състояние, причиняващо значителни нива на заболяемост. Нейното ранно откриване може да подобри качеството на живот и да намали заболяемостта при последващи бременности и в дългосрочен план. Въпреки своите несъвършенства, определянето на ТРОАб в началото на бременността (през първия триместър) в момента, изглежда, е най-доброто средство и се използва от много изследователи за предсказване на PPTD. Въпросът за целенасочен или универсален скрининг продължава да се обсъжда. Анализи на разходите и ползите показват определени предимства по отношение на разходите за скрининг.

**Ключови думи:** бременност, постпартална тиреоидна дисфункция, антипероксидазни антитела, скрининг

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Даниела Гавраилова, Факултет „Обществено здраве“, МУ – София, ул. „Бяло море“ 8, тел. 02 9432-219, e-mail: [ditcheli@abv.bg](mailto:ditcheli@abv.bg)

**История на статията:** получена: 13.03.2012 г.

преработена: 15.03.2012 г.

одобрена: 19.03.2012 г.

**Summary:** Postpartum thyroid dysfunction (PPTD) is a common condition that causes significant morbidity. Its early detection can improve the quality of life and reduce morbidity in future pregnancies, as well as the long-term outcome. Despite its imperfections, measurement of TPOAb in early pregnancy (first trimester) seems to remain the most sensitive available and used by many researchers test for predicting PPTD. Whether screening for PPTD should be routinely performed to all pregnant women and whether a universal test could be applied is still a question under debate. Analyses of costs and benefits show certain benefits in terms of cost of screening.

**Key words:** pregnancy, postpartum thyroid dysfunction, thyroid peroxidase (TPO) antibody, screening

**Address for correspondence:** Daniela Gavrilova, MD, Faculty of Public Health, Medical University, 8 Bialo more str., Bg – 1527 Sofia, tel. 02 9432-219, e-mail: [ditcheli@abv.bg](mailto:ditcheli@abv.bg)

**Article history:** received: 13.03.2012

revised: 15.03.2012

accepted: 19.03.2012

Нарушенията на щитовидната жлеза са вторите най-често срещани ендокринни нарушения по време на бременност. Явен хипотиреозизъм се наблюдава при 0,3-0,5% от бременните, субклиничен хипотиреозизъм – при 2-3%, а базедовата болест – при 0.1-0.4%.

Нарушеният тиреоиден статус по време на бременност е причина за редица усложнения, включително за спонтанен аборт, преждевременно раж-

дане, аномалии на мозъка на плода и намалено интелектуално развитие, постпартален тиреоидит на майката, както и повишена постпартална психиатрична заболяемост – постпартални депресии [1, 2, 5, 38, 39, 40, 48].

Има известни рискови фактори за развитието на заболяване на щитовидната жлеза по време на бременността, а именно: фамилна анамнеза за аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза, гуша,

предшестващи дисфункции или заболяване на щитовидната жлеза, анамнеза за захарен диабет тип 1 или други аутоимунни заболявания, предшестващо облъчване на шията, предшестващи аборт или преждевременни раждания.

Имунната активност е физиологично потисната по време на бременност, така че плодът не се отхвърля, и бележи възстановяване след раждането. При предразположените лица постпарталният имунен отскок може да предизвика различни аутоимунни заболявания, включително и на щитовидната жлеза [10].

Едно от най-често срещаните нарушения в следродовия период, причиняващо значителна заболяемост, е постпарталната дисфункция на щитовидната жлеза (PPTD). Засягат се 4-10% от жените [7, 22, 27, 31, 32, 43, 44, 45, 50]. Една от основните причини за PPTD е субклиничният аутоимунен тиреоидит, който се влошава след раждането. Заболяването е силно асоциирано с наличието на антипероксидазни/микрозомални антитела (antiTPO-Ab) [20].

Съществуват няколко аргумента в полза на тезата, че централно място в патогенезата на PPTD заемат аутоимунните механизми.

1. При повечето жени, развиващи PPTD, са налице маркери на аутоимунна тиреопатия – TPO-Ab или Tg-Ab. Причината за развитие на PPTD без TPO-Ab остава неясна.

2. В щитовидната жлеза на жени с PPTD хистологично е налице лимфоцитна инфилтрация и формиране на лимфоидни фоликули (аналогични на тези при хроничния аутоимунен и безболковия тиреоидит) [16, 22, 34].

3. PPTD се асоциира със същите хаплотипове на HLA (DR-3, DR-4 и DR-5), както и АИТ и болестта на Грейвс.

Разпространението на TPO антитела при бременни жени в световен мащаб варира между 2,8 и 19,6% [36, 47].

По данни на N. Amino при 60-70% от жените с положителни antiTPOAb в ранна бременност се развива постпартална дисфункция на щитовидната жлеза [7].

Други изследователи също съобщават, че при antiTPO-Ab-позитивни лица съществува около 20-23 пъти по-голям относителен риск (в сравнение с нормални индивиди) за развитие на следродилна дисфункция на щитовидната жлеза [29, 39]. В допълнение, наличието на TPOAb също така идентифицира жени, които са с по-висок риск от траен хипотиреоидизъм след PPTD [11, 29, 33, 41].

Въпреки че TPO-Ab са добър маркер за появата на дисфункция на щитовидната жлеза след ражда-

нето, те не дават информация за вида на дисфункцията, която ще се появи.

При 10% от жените, които са antiTPOAb-положителни в началото на бременността, 50% ще развият постпартална тиреоидна дисфункция (PPTD). Това състояние е преходно, но 20-30% от тях ще развият постоянен хипотиреоидизъм. Дългосрочно проследяване показва, че 50% от тези, чиято функция на щитовидната жлеза се възстановява след епизод на PPTD, ще станат хипотиреоидни след 7 години в сравнение с около 5% при антитела-позитивни пациенти, които са еутиреоидни след раждането и не са развили PPTD [30]. В допълнение, има по-висок процент на следродилната психиатрична симптоматика при всички TPO-Ab позитивни жени, в сравнение с контролите [39, 40]. Близо 70% от лицата с история за PPTD проявяват рецидиви при последваща бременност.

В свое проучване Хорасек прави опит да определи колко често абнормен TSH и/или повишени TPO-Ab са установени при жени, които нямат рискови фактори за заболяване на щитовидната жлеза. В изследваната група са включени 400 жени в 9-11 гестационна седмица. Изследвани са хормони на щитовидната жлеза, TSH и TPO-Ab при всички бременни жени. Повишено TSH е установено при 41 (10.3%) жени, а TPO-Ab-положителни са били 33 (8.3%). Общо 49 жени (с увеличен TSH или положителни за TPO-Ab) са лекувани с левотироксин. От тях 29 (55%) не са имали никакви рискови фактори за заболяване на щитовидната жлеза [20].

В наскоро публикувано 12-годишно проучване, сравняващо жени с PPTD с контроли, е установена следната честота на риска от хипотиреоидизъм: 4,8 за PPTD; 9,7 – за хипотиреоидна PPTD, и 51,4 за жени с TPO-Ab с хипотиреоидна PPTD [52]. Този повишен риск до голяма степен е в съответствие с установеното в две предишни проучвания, в които са проследявани TPOAb-позитивни жени, които са с PPTD, за среден период от 60 и 78 месеца. Изследователите са намерили хипотиреоидизъм при 26% [23] и 46% [41] съответно, които са били сигнификантно по-високи в сравнение на TPO-Ab отрицателните контроли.

Други изследователи са проучвали прогностичната стойност на TPO-Ab в съчетание с клинични прояви при прогнозирането на PPTD. Da Costa и сътр. наблюдават 98 произволно избрани жени в 9-12 гестационна седмица и ги проследяват в продължение на 1 година след раждането. TPO-Ab са присъствали при 10,2% (95% CI 4.1-16.3%) и PPTD са развили 10,2% (95% CI 4.1-16.3%). Според авторите наличието на гуша в ранна бременност и TPO-Ab има сигнификантна връзка с PPTD ( $P =$

0.01, 0.001, респ.) [13]. Според авторите положителната прогностична стойност (PPV) се увеличава от 60 на 82,4%, когато гушата и фамилната анамнеза за заболяване на щитовидната жлеза са били добавени към ТРО-Ab като рискови фактори.

В изследване, проведено в Южен Уелс [42], е показано, че определянето на ТРО-Ab в ранните срокове на бременността може да послужи като чувствителен тест за PPTD, като се отчита фактът, че не е намерен нито един случай на PPTD при жени без ТРО-Ab.

Наличието на ефективно лечение, особено за симптоматичната фаза на хипотиреоидизъм, и фактът, че хипотиреоидизмът е дългосрочна последица в значителна част от тези лица, предизвика дискусия за скрининг за PPTD [8, 20, 28].

Тъй като имунологичните отклонения се наблюдават преди началото на тиреоидната дисфункция, чрез скрининга в началото на бременността може да се открие високорисковата група за постпартална дисфункция на щитовидната жлеза. Измерването на антипероксидазни (ТРО) антитела е най-полезният маркер за откриване на субклиничен аутоимунен тиреоидит и следователно за предсказване на появата на следродилна дисфункция на щитовидната жлеза [9, 18, 26, 30, 36, 47].

Чувствителните тестове за ТРО-Ab са сравнително евтини, достъпни и са широко употребявани в световен мащаб [18, 26, 47].

Няма единно мнение относно необходимостта от скрининг на PPTD [6, 8, 14].

Ендокринолозите в момента препоръчват изборително наблюдение на високорисковите индивиди [1, 3].

Други автори обаче показват, че скрининг само на високорискови индивиди би пропуснал 30% от случаите с хипотиреоидизъм и 69% от хипертиреоидните бременни жени [20, 35, 53].

Въпросът за скрининг за PPTD е тясно свързан с по-широкия въпрос за скрининг за тиреоидна дисфункция по време на бременност [17].

Защитниците на скрининг за PPTD цитират следните причини в подкрепа на своята теза:

а) избягване на заболяемост, свързана с хипотиреоидна PPTD;

б) предсказване на нуждата от дългосрочно лечение с тироксин в края на първата година след раждането;

в) идентифициране на лицата, които могат да развият PPTD през следващите бременности;

г) идентифициране на лица с траен хипотиреоидизъм няколко години след първоначалното диагностициране [41, 52].

Heyslip и сътр. се опитват да се оценят разходите при няколко метода за скрининг и стигат до

заключението, че измерването на antiTPOAb за постпартална дисфункция на щитовидната жлеза е икономически най-ефективно [19].

Скорошно изследване, подкрепящо предишни данни от други изследователи, също показва, че скрининг на бременни жени през първия триместър за ТРО-Ab е икономически ефективен и в благоприятно съотношение с други стратегии за скрининг, които в момента се използват [12, 15].

Въпреки това съществуват две възражения за използване на ТРО-Ab като скринингов маркер:

а) Не може да бъде постигнат консенсус за полезността на скрининга поради хетерогенния характер на проучванията и голямата вариабилност на резултатите.

б) Има няколко проучвания, където PPTD е била установявана в ТРО-Ab отрицателни пациенти [25, 49, 52] и този факт също отнема от стойността на теста като скринингов инструмент.

Въпреки че редица изследвания през последното десетилетие документират множество неблагоприятни ефекти на субклиничния хипотиреоидизъм и аутоимунните нарушения на щитовидната жлеза върху бременност, скрининг за PPTD не е приет по редица причини:

а) отсъства общоприет скринингов тест;

б) методите за определяне на ТРО-Ab в провеждащите се изследвания значително се отличават, поради което резултатите са трудно съпоставими;

в) скрининг е провеждан през различни срокове на бременността [37, 42], при раждането [24] или в различни срокове след раждането [22, 31, 46];

г) PPTD се развива само в съвсем малка част от жените без ТРО-Ab.

Учени от няколко университета (Станфорд, Илинойс, Вашингтон) са разработили компютърен модел, за да се сравни ефективността на разходите на три стратегии за скрининг: универсален скрининг с TSH и ТРО-Ab по време на първия триместър, скрининг, основан на риска, и липса на скрининг. Моделът взема под внимание развитието на нежелани акушерски резултати по време на бременност, постпартален тиреоидит и наличие на хипотиреоидизъм. Според данни, представени на осемдесет и първата годишна среща на Американската тиреоидна асоциация (ATA), универсалният скрининг за аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза през първия триместър на бременността е разходно ефективен в сравнение със скрининга само на жени с висок риск. И селективният, и универсалният скрининг са икономически ефективни в сравнение с липсата на скрининг [51].

Специална комисия на превантивната служба на САЩ (USPSTF) въз основа на принципите

на доказателствената медицина е разработила методика за създаване на препоръки, вземайки предвид наличието на доказателственост (обозначена с А, В, С, D, I), степента на доказателственост (добра, средна и лоша), нивото на

доказателственост (обозначена със зачеркнати кръгове), както и съотношението на ползите и рисковете.

На тази база ендокринната асоциация на САЩ прави следните клинични препоръки (табл. 1):

Таблица 1

	Препоръки	Ниво USPSTF
Автоимунни заболявания на щитовидната жлеза и спонтанен аборт	Скрининг за ТРО в момента не се препоръчва, защото все още липсва метод, чиято ефективност да се основава на изследвания с качествен дизайн, който може да намали вероятността от прекъсване на бременността при еутиреоидни жени с ТРО-Ab	I; доказателственост лоша; 2 степен, <del>0000</del>
Постпартален тиреоидит	<p>Липсват достатъчно данни за препоръки за скрининг на всички жени за PPTD</p> <p>На жени, които са носители на ТРО-Ab, се препоръчва да се определи нивото на TSH 3-тия и 6-ия месец след раждането</p> <p>За пациенти със захарен диабет тип 1 се препоръчва скрининг (TSH определяне) на 3-тия и 6-ия месец след раждането</p> <p>При жени с анамнеза за PPT е целесъобразно ежегодното определяне на TSH нивата</p> <p>При жени с PPTD без клинични симптоми и повишен серумен TSH, но не по-голям от 10 mIU/l и ако не се планира непосредствено друга бременност, лечението не е задължително, но изисква наблюдение с определяне на TSH нива в 4-8 седмици. При повишено TSH със симптоми на хипотиреоидизъм, както и при планиране на следваща бременност, е показана заместителна терапия с тироксин</p> <p>Липсват достатъчно данни, за да се направи заключение относно съществуването на асоциация между следродилната депресия (PD) и PPTD или между PD и носителството на анти-тиреоидни антитела (ако не се развие PPTD)</p> <p>При жени със следродилна депресия е подходящ скрининг за хипотиреоидизъм и ако е налице, е необходимо да бъде коригиран</p>	<p>I; доказателственост лоша, 2 степен, <del>0000</del></p> <p>A; доказателственост добра, степен 1, <del>0000</del></p> <p>B, доказателственост умерена, степен 1, <del>0000</del></p> <p>A; доказателственост добра, степен 1, <del>0000</del></p> <p>I; доказателственост лоша; 2 степен, <del>0000</del></p> <p>I, доказателственост лоша; степен 3, <del>0000</del></p> <p>B; доказателственост умерена, степен 1, <del>0000</del></p>
Дисфункция на щитовидната жлеза по време на бременност	<p>Препоръчва се определяне на TSH при високорискови жени:</p> <p>Жени с дисфункция на щитовидната жлеза, постпартален тиреоидит, както и с операции на щитовидната жлеза в анамнеза;</p> <p>Жени с фамилна анамнеза за заболяване на щитовидната жлеза;</p> <p>Жени с гуша;</p> <p>Жени с антитела към щитовидната жлеза;</p> <p>Жени със симптоми на хипертиреоидизъм/хипотиреоидизъм;</p> <p>Жени със захарен диабет тип 1;</p> <p>Жени с автоимунни заболявания;</p> <p>При жени с безплодие TSH нива трябва да се определят в рамките на програмите за проучване на безплодието (ниво USPSTF: B; доказателственост умерена, степен 1, <del>0000</del>).</p> <p>Жени с предхождащо облъчване на главата и шията</p>	B; доказателственост умерена, степен 1, <del>0000</del>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушенията на щитовидната жлеза са често срещани при бременни жени и при жени без рискови фактори. Единственият начин да се идентифицира тази рискова група е чрез рутинен скрининг на всички бременни жени [20].

Основната полза от скрининг за постпартална дисфункция на щитовидната жлеза е възможността да се подобри качеството на живот на майките. Допълнителната полза от скрининга с antiTPOAb в началото на бременността може да бъде не само прогнозирането на постпартална дисфункция на щитовидната жлеза, но също така и идентифицирането на майките с висок риск за спонтанен аборт [21].

Като се имат предвид текущите доказателства за неефективността на целеви скрининг при идентифицирането на всички жени с дисфункция на щитовидната жлеза по време на бременност и липсата на ясно становище на експертните съвети, може би най-удачно ще е да се застъпи идеята за универсален скрининг [4]. В бъдеще надеждите са да се намери приемлива, ценово-ефективна система за скрининг на постпартална дисфункция на щитовидната жлеза.

## БИБЛИОГРАФИЯ

- Борисова, А-М. Препоръки на Европейското дружество по ендокринология "Грижи за тиреоидната дисфункция през бременността и постпартално" – скрининг за тиреоидна дисфункция по време на бременост. – Ендокринология, **14**, 2009, № 1, 56-61.
- Българско дружество по ендокринология. Препоръки за добра практика по тиреоидни заболявания. С., 2005, 22-26.
- Abalovich, M. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **92**, 2007, № 8, 1-47.
- Adlan, M. A. et L. D. Premawardhana. Thyroid peroxidase antibody and screening for postpartum thyroid dysfunction. – J. Thy. Res., 2011, Article ID 745135, 5p. doi:10.4061/2011/745135/.
- Allan, W. C. et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. – J. Med. Screen. **7**, 2000, 127-130.
- American College of Obstetrics and Gynecology. Thyroid disease in pregnancy. – Intern. J. Gynecol. Obstet., **79**, 2002, 171-180.
- Amino, N., H. Tada et Y. Hidaka. Autoimmune thyroid disease and pregnancy. – J. Endocrinol. Invest., **19**, 1996, 59-70.
- Amino, N. et al. Therapeutic controversy. Screening for postpartum thyroiditis. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **84**, 1999, № 6, 1813-1821.
- Amino, N., H. Tada et Y. Hidaka. Screening for Postpartum Thyroid Dysfunction in the General Population Is Beneficial. – JCEM, **84**, 1999, № 6, 1813-1816.
- Amino, N., H. Tada et Y. Hidaka. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. – Thyroid, **9**, 1999, № 7, 705-713.
- Azizi, F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis. – Eur. J. Endocrinol., **153**, 2005, № 3, 367-371.
- Bonds, D. et K. Freedberg. Cost-effectiveness of prenatal screening for postpartum thyroiditis. – J. Women's Health and Gender-Based Med., **10**, 2001, № 7, 649-658.
- Da Costa, M. et al. Value of combined clinical information and thyroid peroxidase antibodies in pregnancy for the prediction of postpartum thyroid dysfunction. – Am. J. Reprod. Immunol. **58**, 2007, № 4, 344-349.
- Davies, T. F. The ATA, the endocrine society, and AACE confuse endocrinologists on thyroid disease in pregnancy. – Thyroid, **10**, 2000, № 2, 107.
- Dosio, C. et al. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. – Eur. J. Endocrinol., **158**, 2008, № 6, 841-851.
- Emerson, H. E. et A. P. Farwell. Sporadic silent thyroiditis, postpartum thyroiditis, and subacute thyroiditis. – In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the Thyroid: a Fundamental and Clinical Text, 8th Ed. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 2000, 578-589.
- Glinoe, D. et C. A. Spencer. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? – Nat. Rev. Endocrinol., **6**, 2010, № 9, 526-529.
- Groves, C. J. et al. Primary standardization for the ELISA of serum thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies and their prevalence in a normal Welsh population". – J. Clin. Labor. Immunol., **32**, 1990, № 3, 147-151.
- Hayslip, C. C. et al. The value of serum antimicrosomal antibody testing in screening for symptomatic postpartum thyroid dysfunction. – Am. J. Obstet. Gynecol. **159**, 1988, 203-209.
- Horacek, J., S. Spitalnikova, B. Dlabalova et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. – Eur. J. Endocrinol., **163**, 2010, № 4, 645-650.
- Iijama, T. et al. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. – Obstet. Gynecol., **90**, 1997, 364-369.
- Jansson, R. et al. Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **58**, 1984, 681-687.
- Jansson, R., P. A. Dahlberg et F. A. Karlsson. Postpartum thyroiditis. – Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab., **2**, 1988, № 3, 619-635.
- Kita, M., D. Goulis et A. Avramides. Postpartum thyroiditis in a Mediterranean population: a prospective study of a large cohort of thyroid antibody positive women at the time of delivery. – J. Endocrinol. Invest., **25**, 2002, 513-519.
- Kuipers, J. L. et al. Cell-Mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **83**, 1998, 1959-1966.
- Laurberg, P. et al. Sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of autoantibodies to human thyroid peroxidase. Scand. – J. Clin. Labor. Invest., **52**, 1992, № 7, 663-669.
- Lazarus, J. H. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. – Thyroid, **9**, 1999, № 7, 685-689.
- Lazarus, J. H. Prediction of postpartum thyroiditis. – Eur. J. Endocrinol., **139**, 1998, № 1, 12-13.
- Lazarus, J. H. The continuing saga of postpartum thyroiditis. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **96**, 2011, № 3, 614-616.
- Lazarus, J. H. et L. D. Premawardhana. Screening for thyroid disease in pregnancy. – J. Clin. Pathol., **58**, 2005, № 5, 449-452.
- Lervang, H., O. Pryds et H. P. Kristensen. Thyroid dysfunction after delivery: incidence and clinical course. – Acta Med. Scand., **222**, 1987, 369-374.

32. Löbzig, H. et al. Prevalence of postpartum thyroiditis in two iodine-deficient regions of Germany. – In: Scherbaum W., U. Bogner, B. Weinheimer, and Bottazzo G, eds. *Autoimmune Thyroiditis*. Berlin: Springer-Verlag; 1991, 185-193.
33. Lucas, A. et al. Postpartum thyroiditis: long-term follow-up. – *Thyroid*, **15**, 2005, № 10, 1177-1181.
34. Müller, A. F., H. A. Drexhage et A. Berghout. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. – *Endocr. Rev.*, **22**, 2001, 605-630.
35. Negro, R. et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **95**, 2010, № 4, 1699-1707.
36. Nicholson, W. K. et al. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. – *Thyroid*, **16**, 2006, № 6, 573-582.
37. Nohr, S., et al. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 2000, 3191-3198.
38. Pop, V. J. et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **80**, 1995, № 12, 3561-3566.
39. Pop, V. J. et al. Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression. – *Acta Endocrinol.*, **129**, 1993, № 1, 26-30.
40. Pop, V. J. et al. Postpartum thyroid dysfunction and depression in an unselected population. – *N.E.J.M.*, **324**, 1991, № 25, 1815-1816.
41. Premawardhana, L. D. et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 2000, № 1, 71-75.
42. Premawardhana, L. D. et al. Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. – *Thyroid*, **14**, 2004, 610-615.
43. Rajatanavin, R. et al. Postpartum thyroid dysfunction in Bangkok: a geographical variation in the prevalence. – *Acta Endocrinol. (Copenh)*, **122**, 1990, 283-287.
44. Rasmussen, N. G. et al. Thyroid size and function in healthy pregnant women with thyroid autoantibodies. – *Acta Endocrinol. (Copenh)*, **123**, 1990, 395-401.
45. Roti, E. et al. Postpartum thyroid dysfunction in an Italian population residing in an area of mild iodine deficiency. – *J. Endocrinol. Invest.*, **14**, 1991, 669-674.
46. Sakaiharu, M. et al. Postpartum thyroid dysfunction in women with normal thyroid function during pregnancy. – *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, **53**, 2000, 487-492.
47. Smallridge, R. C. Postpartum thyroid disease: a model of immunologic dysfunction. – *Clin. Appl. Immunol. Rev.*, **1**, 2000, № 2, 89-103.
48. Stagnaro-Green, A. Postpartum thyroiditis. – *Best Pract. Res. – Clin. Endocrinol. Metab.*, **18**, 2004, 305-308.
49. Stagnaro-Green, A. et al. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in Southern Italy. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96**, 2011, № 3, 652-657.
50. Stagnaro-Green, A. et al. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **74**, 1992, 645-653.
51. Stagnaro-Green, A. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. <http://thyroidguidelines.net/pregnancy>
52. Stuckey, B. G. et al. Postpartum thyroid dysfunction and the long-term risk of hypothyroidism: results from a 12-year follow-up study of women with and without postpartum thyroid dysfunction. – *Clin. Endocrinol.*, **73**, 2010, № 3, 389-395.
53. Vaitya, B. et al. Brief report: detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **92**, 2007, № 1, 203-207.