

НАУЧНИ ОБЗОРИ SCIENTIFIC REVIEWS

ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ (БОЛЕСТ НА GRAVE) ПРИ БРЕМЕННИ

Д. Гавраилова

Факултет „Обществено здраве“, Медицински университет – София

HYPERTHYROIDISM (GRAVES' DISEASE) AND PREGNANCY

D. Gavrilova

Faculty of Public Health, Medical University – Sofia

Резюме: Болестта на Grave (Graves' disease, болест на Базедов-Грейв) представлява аутоимунен хипертиреозидизъм, който се дължи на наличието на антитела, стимулиращи TSH рецепторите (TSH рецепторни антитела – TSHRAb) на клетките на щитовидната жлеза. Заболяването се среща при 0,5-1% от жените в репродуктивна възраст, а около 2-10% от пациентките имат активна форма на болестта по време на бременността си. Повишената функция на щитовидната жлеза на майката повишава вероятността за неблагоприятен изход от бременността и оказва влияние върху растежа и развитието на плода.

Ключови думи: хипертиреозидизъм (болест на Grave), бременност, фетална тиреоидна дисфункция, неонатална тиреоидна дисфункция, антитиреозидни медикаменти

Адрес за кореспонденция: Д-р Даниела Гавраилова, Факултет „Обществено здраве“, МУ, ул. „Бяло море“ 8, 1527 София, тел.: 02 9432-219

История на статията: получена: 17.04.2012 г.

одобрена: 17.05.2012 г.

Summary: Hyperthyroidism in Graves' disease has an autoimmune genesis - it is due to the presence of antibodies that stimulate the TSH-receptors (TSH receptor antibody-TSHRAb) of the thyroid gland cells. The disease occurs in 0.5-1% of women in reproductive age, and about 2-10% of the patients have an active form of the disease during pregnancy. Overactive thyroid gland of the mother increases the probability of an adverse outcome of pregnancy and affects the growth and the development of the fetus.

Key words: hyperthyroidism (Graves' disease), pregnancy, fetal thyroid dysfunction, neonatal thyroid dysfunction, antithyroid drugs

Address for correspondence: Daniela Gavrilova, MD, Faculty of Public Health, Medical University, 8 Bialo more str., Bg-1527 Sofia, tel.: 02 9432-219

Article history: received: 17.04.2012

accepted: 17.05.2012

Хипертиреозидизмът обхваща 11,4% от пост-парталната тиреоидната дисфункция и се среща при 0,1-0,54% от всички майки в общата популация [10, 22, 33].

Най-честа причина за болестта на Грейв при бременни жени е аутоимунната дисфункция на щитовидната жлеза – наличие на TSH рецепторни антитела тип IgG (TSHRAb), стимулиращи тиреоидната функция. Заболяването може да бъде при-

дружено от аутоимунна ТАО (тиреоид-асоцирана офталмопатия) или дерматопатия.

Клиничните прояви на болестта на Грейв при майката се изразяват в наличие на гуша, телесна редуция, нервно-психична и психомоторна възбудимост (неспокойствие, тревожност, психо-емоционална лабилност, дистален тремор, особено на пръстите на ръцете), астенодинамия, тахикардия, персистираща и в покой, вариации в артериалното

налягане, топлинен интолеранс, обилни изпотявания и др. Нелекуваният хипертиреозидизъм може да доведе до предсърдно мъждене, застойна сърдечна недостатъчност, остеопороза и невропсихиатрични проблеми [18, 48].

Неконтролираният хипертиреозидизъм, особено през втората половина на бременността, създава риск за множество усложнения, като спонтанен аборт, прееклампсия, преждевременно раждане, застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), инфекция, тиреотоксична криза, както и отлепване на плацентата [11, 26, 35].

Клиничната диагноза на лек до умерен хипертиреозидизъм по време на бременност може да бъде затруднена, тъй като бременните често проявяват признаци, подобни на хипертиреозидизъм, като тахикардия, топла, влажна кожа, непоносимост към топлина, без наличие на заболяване [10]. Почти всички пациенти с болест на Грейв обаче имат гуша, въпреки че ТАО и дерматопатията са рядко представени. При симптоматични пациенти наличието на серумни нива на TSH под долните референтни за тримесъра граници, съпроводени с повишени стойности на FT_4 , по-високи от референтните за бременността, са в полза на диагнозата хипертиреозидизъм. Важно място в диагностиката заема измерването на TSH рецепторните антитела. Нивото им обикновено се колебае през бременността, отразявайки клиничното протичане на заболяването, но при пациенти с ниски титри на антителата същите могат да останат стабилни [29]. TSHRAb могат да бъдат открити през първото тримесечие, но поради имунната супресия стойностите им често намаляват през втория и особено през третия тримесър на бременността. Постпартално възстановяване на имунния статус води отново до тяхното увеличаване около третия до петия месец след раждането и 70% от TSHRAb позитивните майки развиват в този период или преходна, или персистираща след раждането базедова болест [2, 4, 51, 56].

Ако по време на бременност се открият субнормални стойности на TSH, хипертиреозидизъмът трябва да бъде разграничен от нормалната физиология и hyperemesis gravidarum поради потенциалните неблагоприятни ефекти върху майката и плода. Серумните нива на TSH се колебаят по време на бременност. Поради сходност в строежа на алфа-субединиците в молекулата на човешкия хорионгонадотропин (ЧХГ) и TSH пикът на ЧХГ в първия тримесър посреднички за увеличаване синтеза на тиреоидни хормони през този период, което се отразява в реципрочно намаляване на серумните нива на TSH [19]. Увеличението на ти-

роксин-свързващия глобулин (TBG) и намалението на албумините по време на бременността също може да доведе до промени в нивата на общия (T_4) и свободния тироксин (FT_4). Според N. S. Panesar 18% от жените в първия тримесър имат серумни TSH нива под референтните граници за небременни, като стойностите на TSH се повишават по време на втория (0.03-3.10 mIU/l) и третия тримесър (0.13-3.40 mIU/l). Проучване на китайски жени без предварително съществуващо заболяване на щитовидната жлеза или hyperemesis gravidarum показва серумни нива на TSH 0.03-2.30 mIU/l през първото тримесечие [38]. Последващи проучвания също потвърждават по-ниска граница на серумен TSH – 0.02-0.03 mIU/l при здрави бременни жени през първия тримесър [11, 21].

Болестта на Грейв при бременни трябва да се отграничи от гестационната тиреотоксикоза, която е с неавтоимунен произход и се изяснява в средата до края на първия тримесър, често с hyperemesis. Класическите хипертиреозидни симптоми отсъстват или са минимални, освен загубата на тегло, което често е резултат от лошо хранене, поради повръщанията. Неспецифичните симптоми на хипертиреозидизма, като тахикардия, систолни шумове, топла влажна кожа или тремор, могат да се появят нормално по време на бременност. Често гестационната тиреотоксикоза се проявява със серумно ниво на TSH, по-ниско от референтните граници за небременни, но при hyperemesis gravidarum до 60% от жените могат да са с потиснат серумен TSH и повишени нива на FT_4 , които се нормализират с отзвучаване на хиперемезиса [52]. В повечето случаи лечение с тиреостатици по принцип не се налага. Показателни за гестационна тиреотоксикоза са липсата на гуша и анти-TSH рецепторни антитела (TSHRAb), както и нормално серумно T_3 -ниво, докато наличието на струма, повишени TSHRAb и нива на тиреоидните хормони, по-високи от референтните за бременността, са в съответствие с тиреотоксикоза [3].

Диференциалната диагноза включва също токсичен аденом, подостър тиреоидит, ятрогенен хипертиреозидизъм, мола хидатидоза и хорионкарцином [10, 33].

В диференциалнодиагностичния план задължително влиза и автоимунният тиреоидит, включително постпарталният тиреоидит (PPT), които могат да започнат с хипертиреозидизъм, последван от хипотиреоидна фаза [31].

Неконтролираният и неадекватно лекуван майчин хипертиреозидизъм може да доведе до вертикално предаване от майката на плода и развитие на фетален и неонатален хипертиреозидизъм. Състоя-

нието се среща приблизително при 1 до 5 на сто от децата, родени от жени със заболяването. Това се дължи на трансплацентарно преминаване на стимулиращи TSH рецепторни антитела (клас IgG), произведени от майката, които са насочени към тироцитите на плода и новороденото [14, 25, 42, 57].

Феталните и неонаталните усложнения включват недоносеност, малък за гестационната си възраст плод, втрематочна смърт на плода и фетална или неонатална гуша и/или тиреотоксикоза [5, 26, 35, 36, 40, 41]. Децата, родени от майки с хипертиреозидизъм, имат значително по-висок риск да развият краниосиностоза (ранно затваряне на сутурите – най-често сагиталната, поради което черепът на плода е с необичайна форма вследствие на компенсаторното разрастване на мозъка в останалите области), след изключване влиянието на възрастта на майката и останалите фактори, които се свързват с повишена вероятност за този дефект [44].

Според някои автори, ако високите титри на TSHRAb персистират на 36-ата гестационна седмица, има висок риск от неонатална тиреотоксикоза, която, макар и преходна, ако не се разпознае, може да доведе до значителна неонатална заболяемост [20]. Признаците, предполагащи хипертиреозидизъм на плода, включват втрематочно забавяне на растежа, аритмии, застойна сърдечна недостатъчност, напреднала възраст на костите, краниосиностоза и хидропс.

Прояви на фетален хипертиреозидизъм са изоставане в растежа, висока сърдечна честота на плода и струма [53]. Въпреки че трансплацентарното преминаване на майчини антитела (IgG клас) към плода настъпва в ранна бременност, феталната концентрация е доста ниска до края на второто тримесечие. През последното тримесечие титърът на антителата в плода се увеличава така, че нивата им са равностойни на майчините. Промяната в пропускливостта на плацентата към тези имуноглобулини, съчетана със способността на щитовидната жлеза на плода да отговори на стимулацията на TSH и TSHRAb, обяснява защо феталният хипертиреозидизъм се развива през втората половина на бременността [12]. След раждането нивата на майчините IgG антитела в плода намаляват с течение на времето и в крайна сметка симптомите на болестта на Грейв отзвучават.

НЕОНАТАЛНА ДИСФУНКЦИЯ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА

Неонаталната тиреотоксикоза се среща при около 1% от децата, родени от майки с активна

или лекувана преди това болест на Грейв, и продължава до 3 месеца [49]. Някои изследователи са се опитали да прогнозираят неонаталния тиреоиден статус, използвайки нивата на майчини антитела. Според няколко студии високите титри на антитела преди раждането са предиктор за неонатална тиреотоксикоза [36, 39].

Въпреки че няма определен праг, при който нивата на TSHRAb при плода да предричат неонатален хипертиреозидизъм, някои изследвания показват, че ако тези антитела са три пъти над горната граница на нормата на 1-вия-7-ия ден от живота, децата развиват неонатален хипертиреозидизъм [29, 49].

S. O. LeBeau и S. J. Mandel препоръчват, когато майки имат активна болест на Грейв или са TSHRAb позитивни след ¹³¹I-медирана аблация на щитовидната жлеза или субтотална тиреоидектомия, да се изследва кръв от пъпната връв за измерване на неонатален серумен TSH и/или нива на общ T₄ или FT₄ [28]. Вземането на проби кръв от пъпната връв – кордоцентеза (cordocentesis) или фунипунктура (funipuncture), е показано за случаи, в които феталната тиреоидна дисфункция е все още под съмнение след проведено ултразвуково изследване на плода. Процедурата обаче трябва да се извършва само в специализирани центрове, тъй като е свързана с риск от кървене на плода в 0.5-2.0%, брадикардия, инфекция и смърт [15, 24].

В допълнение, децата трябва да бъдат тясно наблюдавани за признаци на тиреотоксикоза в първите няколко дни от живота, след като организъмът им е изчистен от тиреостатиците, приемани от майката.

Предполага се, че макар и рядко, хипертиреозидизъмът на майката може да доведе до централен вроден хипотиреозидизъм при плода. Ако плодът е постоянно изложен на високи нива на майчини тиреоидни хормони, развитието на оста хипоталамус-хипофиза-щитовидна жлеза на плода може да бъде потиснато [23]. Честотата на централния вроден хипотиреозидизъм в тези случаи е около 0,9% [36].

ВЪЗМОЖНОСТИ НА ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

При управлението на хипертиреозидизъм по време на бременност не трябва да се забравя, че се лекуват двама пациенти: майката и плодът. Нужен е оптимален баланс, така че лечението на единия организъм да не нарушава растежа и развитието на другия.

АНТИТИРЕОИДНИ МЕДИКАМЕНТИ (ТИРЕОСТАТИЦИ) – МЕТИМАЗОЛ, ПРОПИЛТИОУРАЦИЛ

Тионамидите са медикаменти за първа линия на терапия при болестта на Грейв [2, 34, 43]. Пропилтиоурацилът и метимазолът са еднакво ефективни и имат сходно средно време за нормализиране на функцията на щитовидната жлеза (7-8 седмици) [54]. И двата медикамента блокират ензимите, които участват в биосинтеза на тиреоидните хормони и потискат каптацията на йод в щитовидната жлеза. Пропилтиоурацил предотвратява и конверсията на T_4 в T_3 в периферните тъкани. И двата тиреостатика са лекарства категория D, но са лечение на избор по време на бременност, тъй като ползите от тяхното приложение надхвърлят потенциалния риск за плода.

Редица автори препоръчват средство на избор по време на бременност да бъде пропилтиоурацил, тъй като метимазолът се свързва с възможни тератогенни ефекти. Описани са два вида на вродени аномалии, свързани с прием на метимазол: хоанална (на задните отвори на носната кухина) или езофагеална атрезия и аглазия на кожата, засягаща най-често скалпа. Тези малформации могат да се появят като част от ембриопатията, която включва също и забавяне в развитието, загуба на слуха и лицева дисморфия [13, 16, 55].

Въпреки че при употреба на пропилтиоурацил случаите с ембриопатия са единични и редки, а дългосрочното проследяване на деца, изложени интраутеринно на антитиреоидния медикамент, не е показало нарушение във физическото, интелектуалното развитие или други отклонения в сравнение с контролите [17, 32], по-нови данни сочат повишен риск от развитие на токсичен хепатит при лечение с пропилтиоурацил [7, 47].

С оглед на това Американската асоциация на клиничните ендокринолози (AACE) дава следните препоръки за медикаментозно лечение при бременни: Когато антитиреоидната терапия стартира през първия триместър, лечението да се започне с пропилтиоурацил и да се премине на метимазол със започване на втория триместър. Когато тиреостатичната терапия стартира след първия триместър, лечението се започва с метимазол. Пациентки, които остават на пропилтиоурацил през втория и третия триместър, трябва да проследяват нивата на чернодробните ензими на всеки 4 седмици, успоредно с проследяване на тиреоидната функция [6].

Кърменето е безопасно с ниски дози от антитиреоидни лекарства [43]. Според някои автори пропилтиоурацил (≤ 450 mg/ден) остава средство на

избор при бременни и кърмачки поради ниския риск от ембриопатия и поради факта, че концентрацията му в кърмата достига само една десета от серумната концентрация на майката [27, 30]. Според новите препоръки на AACE обаче при кърмачки за предпочитане е метимазол поради потенциалния риск от чернодробна некроза при майката или при детето, чиято майка е на пропилтиоурацил [6].

Ако прилагането на тиреостатично лечение е абсолютно наложително по време на бременност, поради доказан хипертиреозидизъм, то се препоръчва да се използват възможно най-малките дози, които поддържат тиреоидна функция в горните граници на нормата [6, 43]. Една от причините е да се избегне ятрогенен хипотиреоидизъм на плода. Около 10-20% от новородените от майки, лекувани за хипертиреозидизъм по време на гестационния период, развиват преходен хипотиреоидизъм, който обикновено отзвучава до петия ден от живота.

БЕТА-БЛОКЕРИ

Бета-блокери, особено пропранолол, са лекарства категория C по време на бременност и могат да се прилагат при пациенти с неконтролиран тремор, тахикардия и други адренергични симптоми на хипертиреозидизъм. Приложението им е само по строги индикации, тъй като по време на бременност могат да доведат до нарушения в растежа и до ретардация на плода [2, 45].

ЙОДНИ МЕДИКАМЕНТИ

Йодид не се препоръчва при лечение на хипертиреозидизъм по време на бременност поради връзката му с неонатална гуша и хипотиреоидизъм. Проучване на N. Momotani, в което бременни с лека болест на Грейв са били лекувани с ниски дози йод (6-40 mg дневно), показва, че 6% от новородените са имали повишени серумни нива на TSH, въпреки че нито едно не е имало гуша [37]. Йодидът не трябва да се счита като основна терапия, но може да се използва в краткосрочен план за контрол на тиреотоксикоза преди субтотална тиреоидектомия или в овладяването на тиреотоксична криза.

РАДИОАКТИВЕН ЙОД

Прилагането на радиоактивен йод за диагностични или терапевтични цели е противопоказано при бременност и кърмене. След 10-а-12-а гестационна седмица, когато щитовидната жлеза на плода има способност да концентрира йод, радиоидтерапията може да доведе до вроден хипоти-

реоидизъм. В свое проучване S. Stoffer и сътр. съобщават за 182 фетуса, изложени по невнимание на ^{131}I -терапия по време на първия триместър на бременността. Резултатите са показали, че това е довело до 2 (1.1%) спонтанни аборта, 2 случая на втрематочна смърт (1,1%), 6 (3,3%) – на деца с хипотиреоидизъм, и 4 (2.2%) случая на деца с умствена изостаналост [50]. Въпреки че проучването не включва контролна група, е установено, че броят на децата с хипотиреоидизъм е значително по-висок от обичайната честота на вроден хипотиреоидизъм [9, 46].

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Оперативното лечение не се счита за първа линия на терапия поради акушерските и феталните рискове, които крие, но може да бъде алтернативен подход, ако това е необходимо за здравето на майката. Показанията за операция включват: продължителен прием на високи дози анти тиреоидни медикаменти (пропилтиоурацил > 450 mg/ден, метимазол > 30 mg/ден), гуша, причиняваща симптоми на дисфагия или обструкция на дихателните пътища, както и непоносимост или тежка реакция към медикаментозното лечение. Оперативната интервенция по време на първия триместър на бременността е била свързана с повишена честота на спонтанни аборти [8], поради това се препоръчва тя да бъде извършвана през втория триместър [6]. Предоперативната подготовка включва анти тиреоидна терапия (ако не е противопоказана), краткотрайна употреба на йодиди и бета-адренергична блокада. Тиреотоксикозата трябва да бъде възможно най-добре овладяна, за да се намали рискът от тиреотоксична криза.

ТИРЕОТОКСИЧНА КРИЗА

Честотата на тиреотоксичната криза е 1-2% от всички случаи на тиреотоксикоза. По време на бременност тя може да бъде предизвикана от пре-еклампсия, плацента превия, цезарово сечение или инфекция [33]. Това е животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със засилване на симптомите на хипертиреозидизъм, висока температура (над 41°C), както и промяна в психичното състояние. Ранното лечение е от съществено значение и включва анти тиреоидни медикаменти, йодид, кортикостероиди, бета-адренергична блокада, охлаждащи мерки и др. на фона на непрекъснат мониторинг на плода. Тъй като пропилтиоурацил блокира периферното превръщане на T_4 към T_3 , обикновено се предпочита пред метимазола. Ако

пациентът не е в състояние да приема лекарства през устата, може да се наложи медикаментът да бъде даден чрез назогастрална сонда или посредством ректална свещичка. Йодидът трябва да се приеме най-малко 1 час след анти тиреоидния медикамент, така че да не се използва за продължаване на хормоносинтеза. За блокиране на периферно превръщане на T_4 в T_3 може да се използва дексаметазон [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болестта на Грейв по време на бременност трябва да се лекува с анти тиреоидни медикаменти в най-ниската възможна доза за поддържане на майчините серумни нива на FT_4 малко над горната референтна граница за небременни или поддържане на нивата на общия серумен T_4 1.5 пъти от референтната за небременни граница.

Майчиният серумен FT_4 или общият T_4 трябва да бъде измерван на всеки 2-4 седмици за оптимално титриране на тиреостатика. В отделни случаи, при строги индикации през втория триместър може да се предприеме оперативно лечение след предоперативна подготовка с бета-адренергична блокада и йодид. Необходимо е проследяване на TSHrAb нива между 26-а и 28-а гестационна седмица, включително и при жени с анамнеза за ^{131}I -медирана аблация на щитовидната жлеза или субтотална тиреоидектомия, за оценка на риска от хипертиреозидизъм при плода. Ако нивата на TSHrAb са повишени или ако майката се лекува с тиреостатик, се извършва фетален ултразвук между 28-а-32-ра гестационна седмица, за да се оцени плодът за наличие на гуша. При родилки с активна болест на Грейв или които имат повишени TSHrAb нива след ^{131}I -медирана аблация на щитовидната жлеза или тиреоидектомия, се вземат проби от кръвта на пъпната връв за проверка на серумния TSH и/или T_4 или FT_4 на плода. Ако се предполага неонатален хипертиреозидизъм, трябва да се измерват нивата на TSHrAb [12]. След раждането се препоръчва проследяване на тиреоидния статус както на плода, така и на майката, евентуално преоценка на терапевтичното поведение [1].

Библиография

1. Българско дружество по ендокринология. Препоръки за добра практика по тиреоидни заболявания. София, 2005, 14.
2. Лозанов, Б. (ред.). Ендокринология. София, Тилия, 2000, 1100.
3. Amino, N. et al. Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. – J. Clin. Endocrinol. Metab., 55, 1982, 108-112.

4. Amino, N. et al. No increase of blocking type anti-thyrotropin receptor antibodies during pregnancy in patients with Graves' disease. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 2003, 5871-5874.
5. Anselmo, J. et al. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. – *JAMA*, **292**, 2004, 691-695.
6. ATA/AACE Guidelines. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. – *Endocr. Pract.*, **17**, 2011, № 3, 2-65.
7. Benyones, M. et al. Propylthiouracyl-induced severe liver toxicity: An indication for alanine aminotransferase monitoring? – *World J. Gastroenterol.*, **12**, 2006, № 38, 6232-6234.
8. Brodsky, J. B. et al. Surgery during pregnancy and fetal outcome. – *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **138**, 1980, 1165-1167.
9. Brocco, J. P. et al. Impact of specific medical interventions on reducing the prevalence of mental retardation. – *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, **160**, 2006, 302-309.
10. Burrow, G. N. Thyroid function and hyperfunction during gestation. – *Endocr. Rev.*, **14**, 1993, 194-202.
11. Casey, B. M. et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. – *Obstet. Gynecol.*, **107**, 2006, 337-341.
12. Chan, G. W. et S. J. Mandel. Therapy Insight: management of Graves' disease during pregnancy. – *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, **3**, 2007, 470-478.
13. Clementi, M. et al. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. – *Am. J. Med. Genet.*, **83**, 1999, 43-46.
14. Davies, T. et al. Thyroid controversy-stimulating antibodies. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **83**, 1998, № 12, 377-381.
15. Davidson, K. M. et al. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. – *N. Engl. J. Med.*, **324**, 1991, № 8, 543-546.
16. Di Gianantonio, E. et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. – *Teratology*, **64**, 2001, 262-266.
17. Eisenstein, Z. et al. Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole or propylthiouracil in utero. – *Eur. J. Pediatr.*, **151**, 1992, № 8, 558-559.
18. Faber, J. et A. M. Galloe. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. – *Eur. J. Endocrinol.*, **130**, 1994, № 4, 350-356.
19. Glinöer, D. et al. Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free α and β subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. – *J. Endocrinol. Invest.*, **16**, 1993, № 11, 881-888.
20. Gonzalez-Jimenez, A. et al. Thyroid function parameters and TSH-receptor antibodies in healthy subjects and Graves' disease patients: a sequential study before, during and after pregnancy. – *Thyroidology*, **5**, 1993, 13-20.
21. Haddow, J. E. et al. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. – *J. Med. Screen.*, **11**, 2004, 170-174.
22. Hidaka, Y. et al. Prediction of postpartum onset of Graves' thyrotoxicosis by measurement of thyroid stimulating antibody in early pregnancy. – *J. Clin. Endocrinol. (Oxf)*, **41**, 1994, 15-20.
23. Kempers, M. J. et al. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 2003, 12, 5851-5857.
24. Kilpatrick, S. Umbilical blood sampling in women with thyroid disease in pregnancy: is it necessary? – *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **189**, 2003, 1-2.
25. Laurberg, P. et al. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. – *Eur. J. Endocrinol.*, **139**, 1998, 584-586.
26. Lazarus, J. Screening for Thyroid Disease in Pregnancy and the Postpartum. Dept Medicine, University of Wales College of Medicine, Cardiff. Endocrine Nurses Training Course 9-11 September 2004.
27. Lazarus, J. Thyroid function in pregnancy. – *British Medical Bulletin*, **97**, 2011, № 1, 137-148.
28. Le Beau, S. O. et S. J. Mandel. Thyroid disorders during pregnancy. – *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, **35**, 2006, 117-136.
29. Luton, D. et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**, 2005, № 11, 6093-6098.
30. Mandel, S. J. et D. S. Cooper. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 2001, 2354-2359.
31. Marqusee, E., J. A. Hill et S. J. Mandel. Thyroiditis after pregnancy loss. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **82**, 1997, № 8, 2455-2457.
32. Messer, P. M. et al. Antithyroid drug treatment of Graves' disease in pregnancy: long-term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function of the offspring. – *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, **123**, 1990, № 3, 311-316.
33. Mestman, J. H. Hyperthyroidism in pregnancy. – *Clin. Obstet. Gynecol.*, **40**, 1997, № 1, 45-64.
34. Mestman, J. H. Hyperthyroidism in pregnancy. – *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **18**, 2004, 267-288.
35. Millar, L. K. et al. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. – *Obstet. Gynecol.*, **84**, 1994, № 6, 946-949.
36. Mitsuada, N. et al. Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves disease. – *Obstet. Gynecol.*, **80**, 1992, 359-364.
37. Momotani, N. et al. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **75**, 1992, 738-744.
38. Panesar, N. S. et al. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. – *Ann. Clin. Biochem.*, **38**, 2001, 329-332.
39. Peleg, D. et al. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. – *Obstet. Gynecol.*, **99**, 2002, № 6, 1040-1043.
40. Phoojaroenchanachai, M. et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. – *J. Clin. Endocrinol. (Oxf)*, **54**, 2001, № 3, 365-370.
41. Polak, M. Hyperthyroidism in early infancy: Pathogenesis, clinical features and diagnosis with a focus on neonatal hyperthyroidism. – *Thyroid*, **8**, 1998, № 12, 1171-1177.
42. Polak, M. et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. – *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **18**, 2004, 289-302.
43. Poppe, K. et al. Management of hyperthyroidism in pregnancy: Results of a survey among members of the European Thyroid Association. – *Eur. Thyroid J.*, **1**, 2012, № 1, 34-40.
44. Rasmussen, S. et al. Maternal thyroid disease as a risk factor for craniosynostosis. – *Obstet. Gynecol.*, **110**, 2007, № 2, 369-377.
45. Redmond, G. P. Propranolol and fetal growth retardation. – *Semin. Perinatol.*, **6**, 1982, 142-147.
46. Rose, S. R. et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. – *Pediatrics*, **117**, 2006, 2290-2303.

47. Ruiz, J. K. et al. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil. – Ann. Pharmacother., **37**, 2003, № 2, 224-228.
48. Sawin, C., A. Geller et P. Wolf. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. – N. Engl. J. Med. **331**, 1994, 1249-1252.
49. Skuzza, K. A. et al. Prediction of neonatal hyperthyroidism in infants born to mothers with Graves disease. – J. Pediatr., **128**, 1996, № 2, 264-268.
50. Stoffer, S. S. et J. I. Hamburger Inadvertent 131I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. – J. Nucl. Med., **17**, 1976, 146-149.
51. Tada, H. et al. Prevalence of postpartum onset of disease within patients with Graves' disease of child-bearing age. – J. Endocr., **41**, 1994, 325-327.
52. Tan, J. Y. et al. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. – B.J.O.G., **109**, 2002, № 6, 683-688.
53. Weetman, A. Graves' disease. – N.E.J.M., **343**, 2000, № 17, 1236-1248.
54. Wing, D. A. et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. – Am. J. Obstet. Gynecol., **170**, 1994, 90-95.
55. Wolf, D. et al. Antenatal carbimazole and choanal atresia: a new embryopathy. – Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., **132**, 2006, № 9, 1009-1011.
56. Zakarija, M. et J. M. McKenzie. Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves' disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **57**, 1983, 1036-1040.
57. Zimmerman, D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. – Thyroid, **9**, 1999, № 7, 727-733.

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

организира

курс

ОСНОВИ НА ИНФОРМАЦИОННАТА ГРАМОТНОСТ БИОМЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ – ПОТРЕБИТЕЛСКИ СТРАТЕГИИ ЗА ИЗДИРВАНЕ, ОБРАБОТКА И ИЗПОЛЗВАНЕ

•• структура и правила за работа в медицинска библиотека, с библиотечни каталози и специализирани информационни източници от областта на естествените науки, клиничната медицина и здравеопазването •• избор на източници и разработване на стратегии за търсене във всеки от тях •• работа с индекси и особено с тезауруса на МЕДЛАЙН •• мултимедийни продукти в различни медицински области •• издирване в интернет на медицинска информация, отговаряща на критериите за научност •• оформяне на научни публикации и аналитико-синтетична обработка на информацията.

Хорариум – 20 часа – 10 часа лекции и 10 часа семинари и упражнения.

Дати за провеждане ще се насрочат при записване на не по-малко от 5 души.

За информация: Д-р Ж. Сурчева – тел. 952-62-60; e-mail: surcheva_j@abv.bg