

ПОСЛЕРОДОВЫЕ АУТОИММУННЫЕ ТИРЕОПАТИИ*С.П. Топалян, С.В. Лесникова, В.В. Фадеев**Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова***Postpartum autoimmune thyroid disorders***S. Topaljan, S. Lesnikova, V. Fadeyev**Moscow Medical Academy, Department of Endocrinology*

В послеродовом периоде у женщин – носительниц антитиреоидных антител (АТ-ЩЖ), могут развиваться различные нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ), которые были объединены в общее понятие “послеродовая дисфункция ЩЖ” [36]. Послеродовые аутоиммунные тиреопатии (ПАТ) включают в себя послеродовой тиреоидит (ПТ), послеродовую болезнь Грейвса (БГ) и, значительно реже – вторичный гипотиреоз вследствие послеродового некроза гипофиза или лимфоцитарного гипофизита. Так как иммунологические изменения после аборта аналогичны таковым в послеродовом периоде, то в некоторых случаях может иметь место и постабортная тиреоидная дисфункция [4].

Послеродовой тиреоидит (ПТ) – это синдром транзиторной или хронической тиреоидной дисфункции, возникающей на протяжении первого года после родов, в основе которого лежит аутоиммунное воспаление ЩЖ. ПТ является классическим примером деструктивного тиреоидита, к которому, кроме того, относятся подострый тиреоидит ДеКервена, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа и цитокин-индуцированный тиреоидит, развивающийся на фоне интерферонотерапии. Аналогом ПТ, который развивается вне беременности, является так называемый молчаливый (безболевогой) тиреоидит.

Историческая справка

Впервые небольшое сообщение о развитии симптомов гипотиреоза у женщины после родов и их купировании на фоне назначения экстракта ЩЖ была сделана врачом общей практики из Новой Зеландии Н. Robertson в 1948 г. [41]. Первые случаи тиреотоксикоза после родов было описано С.Н. Parry (1825) в 1786 г. у 6 пациенток. При этом наблюдались учащенные сердцебиения, припухлость в области шеи и протрузия глазных яблок. Таким образом, первые

случаи БГ, описанные в медицинской литературе, были случаи послеродовой манифестации заболевания [4]. Однако проблема послеродовой дисфункции ЩЖ была осознана лишь после работ N. Amino [3] и P.G. Walfish [50], которые были опубликованы существенно позже.

Распространенность и факторы риска

В общей популяции послеродовые дисфункции ЩЖ встречаются у 5–9% всех женщин [4, 28]. В Таиланде этот показатель составляет 1,1%, в Канаде достигает 21,1% [33, 43]. Разные данные о распространенности послеродовых нарушениях функции ЩЖ, скорее всего, определяются отличиями в использованных диагностических критериях, в дизайнах исследований и в методах гормонального исследования.

Одним из факторов риска является носительство антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). В общей популяции в среднем 10% беременных женщин являются носительницами АТ-ТПО. При этом у 30–50% из них развиваются нарушения функции ЩЖ после родов [28, 40, 42]. Premawardhana et al. (2004) опубликовали данные скринингового исследования, в котором АТ-ТПО определялись на ранних сроках беременности. В исследование были включены 308 женщин – носительниц АТ-ТПО, и 102 женщины, у которых антитела не определялись. В основной группе у 147 (47,7%) развился ПТ, в контрольной группе (без АТ-ТПО) нарушения функции ЩЖ не выявлены ни у одной из женщин. Уровень антитиреоидных антител в группе с ПТ был намного выше, чем у женщин без нарушения функции ЩЖ. [39].

Тем не менее дисфункция ЩЖ в послеродовом периоде может развиваться у женщин при отсутствии АТ-ТПО, о чем свидетельствуют данные различных авторов, хотя причина их развития остается не-

понятной. [24, 40]. С другой стороны, по данным Kuisjrens J.L. et al. (1998), в двух третях случаев при ПТ может обнаруживаться повышенный уровень АТ-ТПО, а в одной трети – АТ-ТПО не выявляются. Kuisjrens J.L. et al. (1998), при обследовании 291 женщин – носительниц АТ-ТПО, было выявлено, что на протяжении беременности уровень этих антител снижается и возвращается к исходному в течение 12 нед после родов [24].

Кроме того наблюдали еще две группы женщин, наиболее предрасположенных к развитию послеродовых нарушений ЩЖ. Во-первых, это женщины, перенесшие ПТ – риск его развития при последующей беременности составит 70%, а во-вторых, это женщины с сахарным диабетом тип 1 (СД-1) (ПТ развивается у 25% из них) [12, 27, 44].

Послеродовый тиреоидит как аутоиммунное заболевание

Этиология ПТ, равно как и других аутоиммунных тиреопатий, неизвестна, однако существует несколько аргументов в пользу того, что центральное место в патогенезе ПТ принадлежит иммунным механизмам. Была установлена тесная взаимосвязь между развитием ПТ и маркерами аутоиммунных тиреопатий – АТ-ТПО и АТ-ТГ, ассоциация с теми же галлотипами HLA, что аутоиммунный тиреоидит и БГ, в частности с галлотипами HLA-A26, -BW46, -BW67, -A1, -B8, при низкой распространенности галлотипов HLA-BW62 и -CW7 [21]. По данным Stagnaro-Green A. et al. (1992) [45], при выявлении галлотипов HLA DR3, -DR4, -DR5 риск развития послеродовых нарушений функции ЩЖ повышается. И наконец, при гистологическом исследовании аспиратов ЩЖ при ПТ определяются лимфоцитарная инфильтрация и диффузные деструктивные изменения ЩЖ, аналогичные изменениям при тиреоидите Хашимото и безболевым (молчащим) тиреоидите [11].

Amino N. et al. (1976) [3] впервые отметили взаимосвязь развития ПТ с носительством АТ-ЩЖ. Значительное повышение уровня АТ-ТПО в послеродовом периоде является следствием общего усиления иммунного ответа вследствие общего повышения синтеза иммуноглобулинов (общего IgG и субклассов IgG). При изучении субклассов АТ-ТПО, циркулирующих при ПТ, были получены следующие данные: в течение обеих фаз ПТ повышается продукция субклассов АТ-ТПО (IgG1, IgG2 и IgG3), которые способны активировать каскад комплемента [37]. Уровень IgG4, являющегося единственным субклассом АТ-ТПО, не способным активировать комплемент, не повышается. Существуют данные о том, что степень активации комплемента коррелирует с выраженностью нарушения функции ЩЖ и ультразву-

ковых изменений [37]. Тиреотоксикоз при ПТ, скорее всего, обусловлен сублетальной антителозависимой атакой комплемента на тироциты, в результате которой в кровеносное русло высвобождаются готовые тиреоидные гормоны. При более активной атаке следствием разрушения тироцитов является гипотиреоз. Однако теория активации комплемента окончательно недоказана. [35].

Беременность, как известно, сочетается с подавлением иммунной системы. Изменения направлены на максимальное увеличение толерантности к чужеродным антигенам. Происходит изменение соотношения Т-хелперов (Th) с преобладанием Th-2, которые за счет продукции ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 способствуют иммунной супрессии и толерантности, и уменьшением количества Th-1, обладающих цитотоксическим и цитолитическим эффектом при активации интерфероном- γ и интерлейкином-2 (ИЛ-2). Такое изменение соотношения Th-1/Th-2 происходит за счет эффектов материнских гормонов, которые подавляют образование воспалительных цитокинов. В этом отношении большую роль играют катехоламины и глюкокортикоиды, эстрогены и прогестерон, витамин Д₃, уровень которых повышается на протяжении беременности [39]. Так, в одном из исследований было продемонстрировано, что у беременных – носительниц АТ-ТПО, у которых в последующем развились нарушения функции ЩЖ, на 36-й нед уровень кортизола был меньше, по сравнению с контрольной группой – без АТ-ТПО и ПТ [23].

ЩЖ обладает уникальной способностью накапливать большое количество готовых тиреоидных гормонов, которых было бы достаточно для обеспечения организма на протяжении 2–3 мес. Тиреоидные гормоны и другие йодированные тиронины преимущественно накапливаются в коллоиде, содержащемся в полости фолликулов ЩЖ. При любом варианте деструктивного тиреоидита происходит массивное разрушение фолликулов ЩЖ, в результате чего избыток тиреоидных гормонов попадает в кровеносное русло, обуславливая симптоматику тиреотоксикоза и все свойственные ему лабораторные сдвиги [1].

Деструкция фолликулов ЩЖ при ПТ обусловлена транзиторной аутоиммунной агрессией. В ее патогенезе основное значение придается иммунной реактивации, или феномену “рикошета”, который заключается в резком увеличении активности иммунной системы после ее долгого физиологического подавления во время беременности, что у предрасположенных лиц может спровоцировать развитие многих аутоиммунных заболеваний. Об этом свидетельствуют несколько феноменов.

1. Фетальный микрохимеризм. Хорошо известен тот факт, что во время беременности клетки плода могут проникать в кровоток матери и долгое время персистировать в тканях, в том числе пораженных аутоиммунными процессами. Имеются данные, подтверждающие, что микрохимерные клетки могут инициировать иммунные реакции против антигенов ЩЖ матери (по типу реакции трансплантат против хозяина) после того, как происходит реактивация иммунной системы в послеродовом периоде. Этот механизм может способствовать развитию и/или обострению аутоиммунных заболеваний. [5].

2. Изменения со стороны Т-клеток. По данным некоторых авторов, у женщин – носительниц АТ-ТПО с нарушениями функции ЩЖ, в послеродовом периоде происходит активация Т-клеток, которые могут быть обнаружены как в системном кровотоке, так и в аспиратах ЩЖ [39].

3. Изменение соотношения Т-хелперов (Th) с преобладанием Th-2 к Th-1.

Клинические проявления

Классический вариант ПТ развивается после беременности, закончившейся родами в срок. Тем не менее “послеродовый” тиреоидит описан и после самопроизвольного прерывания беременности на более ранних сроках [32]. Для ПТ характерны транзиторный тиреотоксикоз и транзиторный гипотиреоз. При этом возможно как двухфазное, так и однофазное течение. При типичной двухфазной форме развивается транзиторный тиреотоксикоз, за которой следует восстановление функции ЩЖ, а затем – гипотиреоидная фаза (30% всех случаев). Тиреотоксическая фаза характеризуется развитием транзиторного тиреотоксикоза примерно через 8–12 нед после родов, продолжается 1–2 мес и обусловлена высвобождением в кровь готовых тиреоидных гормонов, запасенных в ЩЖ.

Последующая гипотиреоидная фаза развивается в среднем на 19-й нед после родов, продолжается 4–6 мес, сопровождается гипотиреоидной симптоматикой, которая требует назначения заместительной терапии L-T₄. Через 6–8 мес функция ЩЖ восстанавливается. Очень редко гипотиреоз предшествует тиреотоксикозу. У некоторых женщин эти две фазы развиваются независимо друг от друга: одна только тиреотоксическая фаза (19–20% женщин) или одна – только гипотиреоидная фаза (45–50% случаев). Приблизительно у 30% женщин – носительниц АТ-ТПО, у которых развился ПТ, гипотиреоидная фаза переходит в стойкий гипотиреоз, и требует постоянной терапии L-T₄. У женщин с нарушениями функции ЩЖ в послеродовом периоде высокий уровень ТТГ (более 20 мЕд/л) явля-

ется фактором риска развития ПТ при последующей беременности [38, 49].

Наиболее часто тиреотоксическая фаза ПТ не имеет выраженных клинических проявлений. У большинства пациенток она протекает бессимптомно; некоторые предъявляют неспецифичные жалобы на нервозность, раздражительность, астению, похудение, тремор, тахикардию, что может сопровождать нормальный послеродовый период. В большинстве случаев тиреотоксикоз не выходит за рамки субклинического (изолированное снижение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов), а если это все-таки происходит, речь, как правило, идет об умеренном повышении уровня Т₄.

Гипотиреоидная фаза возникает позже и имеет большее количество симптомов, которые могут появиться раньше гормональных изменений. К ним относятся: депрессия, раздражительность, сухость кожи, астения, повышенная утомляемость, головная боль, снижение способности к концентрации внимания, склонность к запорам, мышечные и суставные боли. Данная фаза совпадает с наивысшим уровнем АТ-ТПО. Продолжительность фазы гипотиреоза вариабельна.

Тем не менее далеко не всегда, если не сказать чаще всего, функциональные изменения ЩЖ сопровождаются клиническими проявлениями. К сожалению, часто приходится сталкиваться с поспешным установлением диагноза БГ или стойкий гипотиреоз в ситуации, когда речь идет об одной из транзитных фаз ПТ. По данным Walfish P.G. et al. (1992) [50], частота бессимптомно протекающей гипотиреоидной фазы составляет 33%. Мягкий и прогностически благоприятный характер нарушения функции ЩЖ обуславливает определенную сложность выявления каких-либо специфических симптомов среди многочисленных стресс-симптомов, возникающих на фоне изменения условий жизни после родов [2].

Послеродовая депрессия

Распространенность послеродовой депрессии (ПД) в общей популяции составляет около 10% [9, 47]. При оценке взаимосвязи между развитием ПД и ПТ было показано, что на фоне гипотиреоидной фазы риск развития малых и больших депрессий возрастает [18]. По данным ряда исследований риск развития ПД высок также у женщин – носительниц АТ-ТПО без нарушения функции ЩЖ [17, 25]. Однако другие исследования эту гипотезу не подтвердили [31]. Назначение L-тироксина при эутиреоидном носительстве АТ-ТПО не предотвращало развитие послеродовой депрессии [16]. По данным других исследователей [8, 22, 46], не выявлено никакой зависимости между развитием ПТ и ПД. Остается непонятным

Таблица. Дифференциальная диагностика БГ и ПТ

	ПТ (%)	БГ (%)
Распространенность	4,1	0,2
Манифестация, мес	2–10	4–12
Увеличение объема ЩЖ	0–40	90
Шум над ЩЖ при аускультации	0	10–12
АТ-рТТГ	0–25	95
АТ-ТПО	80	75
Этиология	Аутоиммунная	Аутоиммунная

механизм развития послеродовой депрессии при ПТ. Некоторые авторы предполагают, что он может заключаться в нарушении продукции 5-гидрокситриптамина или, высвобождения цитокинов, таких, как ИЛ-1 и ИЛ-6, имеющих нейротрансмиссерную функцию [15, 39].

Диагностика

Диагностика ПТ основана на выявлении функциональных нарушений (изменение уровней ТТГ, св. Т₄, св. Т₃), повышении уровня антител, изменения в ЩЖ (гипоэхогенность по данным УЗИ, снижение накопления радиофармпрепарата по данным скинтиграфии).

Несмотря на то что АТ-ТПО являются одними из важных маркеров развития послеродовых нарушений функции ЩЖ, они не позволяют дифференцировать аутоиммунные заболевания ЩЖ, которые могут развиваться после родов. По данным среди всех заболеваний, протекающих с нарушением функции ЩЖ в послеродовом периоде, на БГ приходится 10% [93]. Частота развития БГ после родов в общей популяции составляет 0,54%, то есть у 1 из 200 женщин после родов может развиваться БГ. Так, в одном из исследований [20] среди 93 наблюдаемых женщин детородного возраста с БГ у 31% из них болезнь манифестировала в послеродовом периоде. Tada H. et al. (1994) в аналогичном исследовании выявили, что у 40% женщин БГ развилась в послеродовом периоде. По данным более поздних исследований [7] БГ манифестирует после родов у 45% женщин. При этом риск развития заболевания увеличивался в 5–6 раз в старшей возрастной группе (35–39 лет).

Таким образом, дифференциальная диагностика ПТ и БГ, которая, как указывалось выше, также с повышенной частотой может манифестировать в послеродовом периоде является одной из основных проблем, поскольку как лечение, так и отдаленный прогноз этих двух заболеваний принципиально отличаются (таблица).

Тиреотоксикоз при БГ, как правило, значительно тяжелее, чем при ПТ, как в плане выраженности симптомов, так и в плане изменения уровня гормонов (при БГ, как правило, более выраженное повышение уровня Т₄ и Т₃ и снижение уровня ТТГ). Определенную помощь в проведении дифференциальной диагностики может оказать определение уровня антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), которые определяются у большинства пациентов с БГ и, в основном, отсутствуют при ПТ. Однако по данным некоторых исследований уровень АТ-рТТГ при ПТ также может быть повышен (до 25% случаев) [43]. Уровень АТ-ТПО, как правило, повышен при обоих заболеваниях.

Наиболее точным методом дифференциальной диагностики является скинтиграфия ЩЖ. При БГ захват радиофармпрепарата будет диффузно усилен и снижен или полностью отсутствовать при ПТ. Если женщина уже прекратила грудное вскармливание, скинтиграфия ЩЖ позволит быстро провести дифференциальную диагностику и определиться с лечением. Следует отметить, что, если у женщины выявлен тяжелый тиреотоксикоз, ей потенциально всегда планируется назначение относительно больших доз тиреостатиков, что в любом случае потребует прекращения грудного вскармливания. Таким образом, в ситуации выраженного тиреотоксикоза рекомендуется прекратить кормление и провести скинтиграфию ЩЖ. В случае легкого или умеренно выраженного тиреотоксикоза в прекращении грудного вскармливания нет необходимости. В этой ситуации значительную помощь окажет динамическое наблюдение: при БГ тиреотоксикоз будет стойким или прогрессирующим, тогда как при ПТ произойдет постепенная спонтанная нормализация уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. УЗИ ЩЖ в проведении этой дифференциальной диагностики поможет мало: в обоих случаях будут определяться неспецифические признаки аутоиммунной патологии ЩЖ. Тем не менее для ПТ нехарактерно значительное увеличение объема ЩЖ. Принципиально отметить, что

при этом заболевании никогда не встречается эндокринная офтальмопатия.

Развивающийся при ПТ гипотиреоз может быть клинически столь же выражен, как и при классическом варианте хронического аутоиммунного тиреоидита. Тем не менее при ПТ эти симптомы в большинстве случаев продолжают только около 4–6 мес. Хотя, как указывалось выше, на протяжении первого года после родов может манифестировать и стойкий гипотиреоз, развившийся в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита [1].

Дифференциальная диагностика стойкого гипотиреоза и гипотиреоидной фазы ПТ затруднена, поскольку и в том и в другом случае имеют место одни и те же гормональные сдвиги. Она базируется на динамическом наблюдении. Пациентке в любом случае назначается заместительная терапия L-тироксином в дозе, необходимой для поддержания нормального уровня ТТГ. Терапия эмпирически продолжается 9–12 мес, после чего препарат отменяется: при стойком гипотиреозе произойдет повышение уровня ТТГ, при транзиторном – функция ЩЖ восстанавливается.

Дифференциальная диагностика различных фаз ПТ и стойких нарушений функции ЩЖ имеет очень большое значение. В первом случае речь идет о транзиторном нарушении с благоприятным прогнозом, во втором – о патологии, при которой требуется пожизненная терапия.

Лечение

В связи с тем что тиреотоксическая фаза всегда является транзиторной и связана с деструкцией фолликулов ЩЖ, назначение тиреостатических препаратов не требуется. Эта фаза чаще всего протекает бессимптомно, но возможны жалобы на учащенное сердцебиение, раздражительность, тремор. В этом случае терапия носит симптоматический характер и заключается в назначении β-адреноблокаторов.

Терапия гипотиреоидной фазы, которая, как правило, клинически более выражена и продолжительна, проводится согласно правилам заместительной терапии при гипотиреозе любого генеза. Как указывалось выше, она продолжается в течение 9–12 мес, после чего отменяется. В последующем периодически оценивается функция ЩЖ для верификации либо восстановления эутиреоза, либо констатации стойкого гипотиреоза.

Принимая во внимание высокую распространенность носительства АТ-ТПО и гипотиреоза в популяции, ряд авторов предложили проведение скрининга нарушений функции ЩЖ у всех женщин на ранних сроках беременности. Тем не менее, последние рекомендации Эндокринологической ассоциа-

ции США, которые в ближайшее время готовятся к изданию (публикации), не нашли, базируясь на принципах доказательной медицины, достаточных аргументов для такого скрининга (*резюме этих рекомендаций публикуется в этом номере КЭТ, С. 15–20*).

Отдаленный прогноз

Отдаленный катамнез ПТ остается недостаточно изученным. При оценке отдаленного прогноза у женщин с послеродовыми нарушениями функции ЩЖ было показано, что в большинстве случаев через год после родов функция ЩЖ нормализуется, но в дальнейшем повышается риск развития стойкого гипотиреоза. По мнению Nikolai T. et al. (1987), до 12% женщин в послеродовом периоде имеют те или иные отклонения в состоянии ЩЖ, и лишь у половины из них функция ЩЖ нормализуется спустя 3 года после родов [34]. По данным других исследований [4, 29], гипотиреоидная фаза ПТ может быть стойкой в 25–30% случаев в течение 3 лет после родов. У 23% женщин – носительниц АТ-ТПО с ПТ, в течение последующих 2–4 лет (в среднем 3,5 года) в Уэльсе и в течение 5–16 лет (в среднем 8,7 гда) в Японии развился гипотиреоз [38]. Janson et al. в своем исследовании показали, что частота развития гипотиреоза в отдаленном будущем после перенесенного ПТ составляет 30% [20]. У женщин, перенесших ПТ, риск его развития при следующей беременности составит 70% [26]. Premawardhana et al. (2000) исследовали 48 женщин – носительниц АТ-ТПО, у которых развилась дисфункция ЩЖ в послеродовом периоде, и наблюдали их на протяжении 77–81 мес. Субклинический или манифестный гипотиреоз развился у 46% из них. В другом исследовании [6] наблюдались 172 женщины, у которых в прошлом был ПТ. У 27 (16%) женщин гипотиреоидная фаза ПТ была представлена субклиническим, а у 145 (84%) манифестным гипотиреозом. Все эти пациентки получали заместительную терапию L-T₄ в течение 23 ± 16 мес, а в дальнейшем наблюдались в динамике после отмены терапии. После отмены лечения L-T₄ у 59 и 64% пациенток в соответствующих группах вновь развился гипотиреоз. При этом время сохранения эутиреоидного состояния после отмены L-T₄ и уровень АТ-ТПО в двух группах существенно не отличались. Отдаленный риск развития ПТ при следующей беременности для женщин с АТ-ТПО, у которых не было послеродовой тиреоидной дисфункции, составляет только 5% [26].

Ежегодный риск развития стойкого гипотиреоза среди молодых женщин, у которых развилась послеродовая дисфункция ЩЖ, составляет 7,1%, что существенно превышает общепопуляционный [29]. При высоком уровне АТ-ТПО, большом числе ро-

дов, значительной тяжести гипотиреодной фазы ПТ вероятность развития стойкого гипотиреоза в отдаленные сроки увеличивается. Очевидно, причиной развития функциональных нарушений ЩЖ в отдаленном периоде являются продолжающиеся деструктивные процессы в ЩЖ аутоиммунного генеза [10]. Кроме того, гипоэхогенность ЩЖ при УЗИ как возможный признак аутоиммунной патологии определялась как на ранних стадиях ПТ, так и спустя отдаленный период времени [38]. Таким образом, у женщин, перенесших ПТ, необходимы периодическая оценка функции ЩЖ и при необходимости – ее коррекция.

Заключение

Интерес к нарушениям функции ЩЖ в послеродовом периоде определяется тем, что это достаточно распространенное расстройство (5–9% в общей популяции). К факторам риска развития ПТ относятся в первую очередь носительство АТ-ТПО, нарушения функции ЩЖ в анамнезе, а также сахарный диабет тип 1. Хотя аутоиммунная патология нарушения функции ЩЖ после родов не вызывает сомнения, механизмы его развития продолжают изучаться. В клинической практике очень важна дифференциальная диагностика ПТ и болезни Грейвса, доля которой среди всех дисфункций ЩЖ в послеродовом периоде составляет 10%. При развитии гипотиреодной фазы ПТ показана временная, а в ряде случаев – постоянная заместительная терапия L-тироксином. Риск развития ПТ у женщин, с нарушениями функции ЩЖ в анамнезе при следующей беременности составит 70%. В недавних исследованиях было показано, что в патогенезе этого заболевания играет роль изменение обмена гормонов и цитокинов. Единого мнения о необходимости и принципах скрининга послеродовых нарушений функции ЩЖ нет. Тем не менее определение уровня АТ-ТПО на ранних сроках может, в этом плане, иметь определенное значение.

Список литературы

1. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы и беременность. М., 2003.
2. Фадеев В.В., Лесникова С.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность // Проб. эндокринологии. 2003. Т. 49. № 2. С. 23–31.
3. Amino N., Miyai K., Ohnishi T. Transient hypothyroidism after delivery in autoimmune thyroiditis. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976. V. 42. P. 296–301.
4. Amino N., Tada H., Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease // Thyroid. 1999. V. 9. N 7. P. 705–713.

5. Ando T., Davies T.F. Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. V. 88. P. 2965–2971.
6. Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis // Eur. J. Endocrinol. 2005. V. 153. P. 367–371.
7. Benhaim Rochester D., Davies T.F. Increased risk of Graves' disease after pregnancy. // Thyroid. 2005. V. 15. N 11. P. 1287–1290.
8. Brockington I. Postpartum psychiatric disorders // Lancet. 2004. V. 363. P. 303–310
9. Cox J.L., Murray D., Chapman G. A controlled study of the onset, duration, and prevalence of postnatal depression // J. Psychiatry. 1993. V. 163. P. 27–31.
10. Creagh F.M., Parkes A.B., Lee A. et al. The iodide perchlorate test in women with previous postpartum thyroiditis: relationship to sonographic appearances and thyroid function // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1994. V. 40. P. 765–768
11. Emerson H.E., Farwell A.P. Sporadic silent thyroiditis, postpartum thyroiditis, and subacute thyroiditis // J. B. Lippincott Company. 2000. V. 8. P. 578–589.
12. Gallas P.R.J., Stolk R.P., Bakker K. et al. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1 // Eur. J. Endocrinol. 2002. V. 147. P. 443–451.
13. Ginsburg J., Walfish P.G. Postpartum transient thyrotoxicosis with painless thyroiditis // Lancet. 1977. V. 1. P. 1125–1128.
14. Gonzalez-Jimenez A., Fernandez-Soto M.L., Escobar-Jimenez F., Glinioer D., Navarrete L. Thyroid function parameters and TSH-receptor antibodies in healthy subjects and Graves' disease patients: a sequential study before, during and after pregnancy // Thyroidology. 1993. V. 5. N 1. P. 13–20.
15. Hall R. Pregnancy and autoimmune endocrine disease // Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab. 1995. V. 9. P. 137–155
16. Harris B., Oretti R., Lazarus J. et al. Randomized trial of thyroxine to prevent postnatal depression in thyroid antibody positive women // Br. J. Psychiatry. 2002. V. 180. P. 327–330.
17. Harris B., Othman S., Davies J.A. et al. Association of postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression // B.M.J. 1992. V. 305. N 6846. P. 152–156.
18. Hayslip C.C., Fein H.G., O'Donnell V.M. et al. The value of serum anticircosomal antibody testing in screening for symptomatic postpartum thyroid dysfunction // J. Obstet. Gynecol. 1998. V. 159. P. 203–209.
19. Jansson R., Bernander S., Karlsson A. et al. Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984. V. 58. P. 681–687.
20. Jansson R., Karlsson F.A., Linde A., Sjoberg O. Postpartum activation of autoimmunity: transient increase of total IgG levels in normal women and in women with autoimmune thyroiditis // Clin. Exp. Immunol. 1987. V. 70. P. 68–73.
21. Jansson R., Saefwenberg J., Dahlberg P.A. Influence of the HLA-DR4 antigen and iodine status on the development of autoimmune postpartum thyroiditis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. V. 60. N 1. P. 168–173.
22. Kent G.N., Stuckey B.G., Allen J.R., Lambert T., Gee V. Postpartum thyroid dysfunction: clinical assessment and relationship to psychi-

- atric affective morbidity // Clin. Endocrinol. 1999. V. 51. P. 429–438.
23. Kokandi A.A., Parkes A.B., Premawardhana L.D.K.E. et al. Association of postpartum thyroid dysfunction with antepartum hormonal and immunological changes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. V. 88. P. 1126–32.
24. Kuijpers J.L., De Haan-Meulman M., Vader H.L. et al. Cell-Mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. V. 83. P. 1959–1966.
25. Kuijpers J.L., Vader H.L., Drexhage H.A. et al. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum // J. Endocrinol. 2001. V. 145. N 5. P. 579–584.
26. Lazarus J.H. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. // Thyroid. 1999. V. 9. N 7. P. 685–659.
27. Lazarus J.H., Ammari F., Oretti R. et al. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis // Br. J. Gen. Pract. 1997. V. 47. P. 305–308.
28. Lazarus J.H., Hall R., Othman S. et al. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease // Q. J. M. 1996. V. 89. P. 429–435.
29. Lazarus J.H., Parkes A.B., Premawardhana L.D.K.E., Harris B. Screening for postpartum thyroiditis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. V. 84. P. 4295–4296.
30. Lazarus J.H., Premawardhana L. Screening for thyroid disease in pregnancy // J. Clin. Pathology. 2005. V. 58. P. 449–445.
31. Lucas A., Pizarro E., Granada M.L. et al. Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression; are they two linked disorders? // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2001. V. 55. P. 809–814.
32. Marqusee E., Hill J.A., Mandel S.J. Thyroiditis after pregnancy loss. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. V. 82. P. 2455–2457.
33. Muller A.F., Drexhage H.A., Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care // Endocr Rev. 2001. V. 22. N 5. P. 605–30.
34. Nikolai T.F., Turney S.L., Roberts R.C. Postpartum lymphocytic thyroiditis. Prevalence, clinical course and long-term follow-up // Archives Int. Med. 1987. V. 147. N 2. P. 221–224.
35. Okosieme O.E., Parkes A.B., McCullough B. et al. Complement activation in postpartum thyroiditis // Q. J. Med. 2002. V. 95. P. 1–7.
36. Orgiazzi J., Madec A.M. Autoimmune thyroid disease and pregnancy // In: The thyroid and iodine. // Nauman J., Glinoe D., Braverman L.E., Hostalek U., eds. Stuttgart: Schattauer. 1996. P. 169–178.
37. Parkes A.B., Adams H., Othman S. et al. The role of complement in the pathogenesis of postpartum thyroiditis; ultrasound echogenicity and the degree of complement induced thyroid damage // Thyroid. 1996. V. 6. P. 177–182.
38. Premawardhana L.D.K.E., Parkes A.B., Ammari F. et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. V. 85. P. 71–75.
39. Premawardhana L.D.K.E., Parkes A.B., John R. et al. Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening // Thyroid. 2004. V. 14. P. 610–615.
40. Rasmussen N.G., Hornnes P.J., Hoier-Madsen M. et al. Thyroid size and function in healthy pregnant women with thyroid autoantibodies. Relation to development of postpartum thyroiditis // Acta Endocrinologica (Copenh.). 1990. V. 123. P. 395–401.
41. Robertson HEW. Lassitude, coldness and hair changes following pregnancy and their response to treatment with thyroid extract // Br. Med. J. 1948. V. 93. P. 2275–2276.
42. Roti E., Bianconi L., Gardini E. et al. Postpartum thyroid dysfunction in an Italian population residing in an area of mild iodine deficiency // J. End. Invest. 1991. V. 14. N 8. P. 669–674.
43. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis // J. Clinical review 152: Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. N 9. P. 4042–4047.
44. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. V. 18. P. 303–316.
45. Stagnaro-Green A., Roman S.H., Cobin R.H. 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. 1992. V. 74. N 3. P. 645–653.
46. Singh A.S., Anand K.P., Kashyap S. Postpartum psychiatric disorders // Lancet. 2004. V. 363. P. 1077–1078.
47. Stamp G.E., Crowther C.A. Postnatal depression: a South Australia prospective survey // J. Obstet. Gynaecol. 1994. V. 34. P. 164–167.
48. Tada H., Hidaka Y., Itoh E. et al. Prevalence of postpartum onset of disease within patients with Graves' disease of child-bearing age // Endocr. J. 1994. V. 41. P. 325–327.
49. Terry A.J., Hague W.M. Postpartum thyroiditis // Semin. Perinatol. 1998. V. 22. N 6. P. 497–502.
50. Walfish P.G., Meyerson J., Provias J.P., Vargas M.T., Papsin F.R. Prevalence and characteristics of post-partum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto, Canada // J. Endocrinol. Invest. 1992. V. 15. P. 265–27.