

**В.В. Фадеев**

# **Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита**

**эпидемиология  
диагностика  
лечение**

**ВИДАР  
Москва, 2005**

УДК 616.441-02  
ББК Р 415.12  
Ф 15

**В.В. Фадеев**

Ф 15 Заболевания щитовидной железы в регионе лёгкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. — М.: Издательский дом Видар-М, 2005. — 240 с., ил.  
ISBN 5-88429-086-1

Книга является научной монографией, посвященной широким вопросам заболеваний щитовидной железы (гипотиреоз, тиреотоксикоз, аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб, заболевания щитовидной железы во время беременности). В ней представлены результаты серии клинических и эпидемиологических исследований, которые были проведены при непосредственном участии автора. Полученные данные обсуждаются и анализируются с привлечением обширного литературного материала, представляющего основные тенденции современной клинической тиреоидологии.

Книга, в первую очередь, адресована эндокринологам-клиницистам, занимающимся научной работой в области патологии щитовидной железы. Кроме того, она может быть интересна аспирантам, докторантам, практическим эндокринологам и врачам других специальностей.

**ББК Р 415.12**  
**УДК 616.441-02**

**ISBN 5-88429-086-1**

© Фадеев В.В., 2005.  
© Издательский дом Видар-М, 2005 г.

# Оглавление

<b>Предисловие</b> .....	6
<b>Список сокращений</b> .....	9
<b>Глава 1. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита</b> .....	10
1.1. Йододефицитные тиреопатии .....	11
1.2. Аутоиммунные заболевания ЩЖ .....	12
1.3. Тиреотоксикоз .....	14
1.4. Гипотиреоз .....	16
1.5. Заболевания ЩЖ и беременность .....	17
<b>Глава 2. Клиническая эпидемиология заболеваний щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита</b> .....	19
2.1. Среди женщин репродуктивного возраста .....	19
2.1.1. Функция ЩЖ и носительство антител к пероксидазе тироцитов (АТ-ТПО) .....	20
2.1.2. Зоб и узловые образования .....	20
2.2. В старшей возрастной группе .....	21
2.2.1. Нарушения функции ЩЖ .....	24
2.2.2. АТ-ЩЖ .....	26
2.2.3. Общие закономерности изменения функции ЩЖ .....	29
2.2.4. Зоб и узловые образования .....	31
2.2.5. Патология ЩЖ и основные соматические заболевания .....	34
2.3. По данным аутопсийных исследований .....	37
2.3.1. Макроскопические изменения .....	39
2.3.2. Узловые образования .....	41
2.3.3. Зобные, атрофические и рубцовые изменения .....	43
2.3.4. Аденомы .....	46
2.3.5. Рак ЩЖ .....	46
2.3.6. АИТ и лимфоидная инфильтрация .....	49
2.3.7. Кисты .....	51
2.3.8. Изменения ЩЖ и основные причины смерти .....	51
2.4. Этиологическая структура узлового зоба по данным цитологического исследования .....	54
<b>Глава 3. Тиреотоксикоз</b> .....	60
3.1. Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба .....	60

3.1.1. Сравнительный анализ методов определения ТВII и их дифференциально-диагностическое значение	62
3.1.2. Классические АТ-ЩЖ и их роль в дифференциальной диагностике БГ и ФА	65
3.1.3. Клинические данные в дифференциальной диагностике БГ и ФА	68
3.1.4. Этиологическая структура токсического зоба	71
3.2. Отдаленные результаты консервативного и хирургического лечения токсического зоба	73
3.2.1. Консервативное лечение БГ	74
3.2.2. Оперативное лечение токсического зоба	82
3.3. Терапия радиоактивным <sup>131</sup> I	85
3.3.1. Этиология тиреотоксикоза	87
3.3.2. Другие предикторы отдаленного результата лечения	89
3.3.3. Наблюдение после терапии радиоактивным <sup>131</sup> I	94

## **Глава 4. Патоморфоз йододефицитной патологии щитовидной железы** .....97

## **Глава 5. Гипотиреоз** .....103

5.1. Клиническая структура	103
5.2. Оценка адекватности компенсации гипотиреоза	105
5.3. Заместительная терапия: монотерапия L-T <sub>4</sub> и комбинированная терапия L-T <sub>4</sub> + L-T <sub>3</sub>	109
5.3.1. Уровень ТТГ и тиреоидных гормонов на фоне заместительной терапии первичного гипотиреоза	110
5.3.2. Сравнение эффективности монотерапии L-T <sub>4</sub> и комбинированной терапии L-T <sub>4</sub> + L-T <sub>3</sub> при первичном гипотиреозе	116
5.4. Заместительная терапия L-T <sub>4</sub> при СГ у пациентов с ИБС	128
5.4.1. Показатели функции ЩЖ и их динамика на фоне заместительной терапии L-T <sub>4</sub>	131
5.4.2. Состояние липидного обмена у пациентов с СГ и его динамика	131
5.4.3. Функция миокарда у пациентов с ИБС и СГ и ее динамика на фоне заместительной терапии L-T <sub>4</sub>	138
5.4.4. Анализ холтеровского мониторирования ЭКГ	142
5.4.5. Нежелательные эффекты заместительной терапии L-T <sub>4</sub>	144

## **Глава 6. Аутоиммунный тиреоидит в регионе легкого йодного дефицита: физиологические дозы йода у носителей АТ-ТПО** ..147

6.1. Динамика функции ЩЖ	149
6.2. Динамика объема ЩЖ	150

<b>Глава 7. Заболевания щитовидной железы во время беременности</b>	154
7.1. Функциональное состояние ЩЖ	154
у беременных женщин в условиях легкого йодного дефицита	154
7.1.1. Функция ЩЖ у беременных без тиреоидной патологии	155
7.1.2. Динамика объема ЩЖ	155
у беременных без тиреоидной патологии	155
7.1.3. Функция ЩЖ у беременных с различными формами зоба	157
7.1.4. Динамика объема ЩЖ у беременных с зобом	159
7.1.5. Узловые образования ЩЖ	160
7.1.6. Динамика объема ЩЖ в послеродовом периоде	160
7.2. Функциональное состояние ЩЖ у беременных женщин – носительниц АТ-ТПО	162
7.2.1. Функция ЩЖ у беременных с АТ-ТПО	164
7.2.2. Предикторы гестационной гипотироксинемии	168
7.2.3. Риск невынашивания беременности у женщин с АТ-ТПО	170
7.2.4. Развитие новорожденных от женщин с АТ-ТПО	171
7.3. Диагностика и лечение гипотиреоза во время беременности: описание 50 наблюдений	174
7.3.1. Этиология и первичная диагностика гипотиреоза у беременных	174
7.3.2. Заместительная терапия гипотиреоза у беременных	177
7.3.3. Исходы беременности у женщин с гипотиреозом	179
7.4. БГ во время беременности: диагностика, лечение, физическое и психическое развитие детей	182
7.4.1. Диагностика	184
7.4.2. Тиреостатическая терапия	185
7.4.3. Состояние здоровья детей	187
<b>Глава 8. Классификация заболеваний щитовидной железы</b>	190
8.1. Функциональная классификация	192
8.2. Этиологическая классификация	194
<b>Заключение</b>	200
<b>Приложения</b>	211
Приложение I: методы проведенных исследований	211
Приложение II: публикации результатов проведенных исследований	217
Приложение III: клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов	219
<b>Список литературы</b>	228

---

*Моему учителю, профессору  
Галине Афанасьевне Мельниченко*

## Предисловие

Заболевания щитовидной железы в настоящее время по своей распространенности занимают первое место в структуре эндокринной патологии и на их долю приходится большая часть обращений к эндокринологу, в связи с чем актуальность обсуждаемых в этой книге проблем сомнений не вызывает.

Последние десятилетия ознаменованы широким внедрением в клиническую практику современных инструментальных и лабораторных методов, позволяющих выявлять весьма незначительные изменения структуры и функции щитовидной железы, клиническое значение которых с учетом данных длительных проспективных исследований далеко не всегда очевидно. Наряду с этим успехи фундаментальных исследований существенно расширили наши представления об этиологии и патогенезе большинства заболеваний щитовидной железы. В частности, в последние несколько десятилетий на более современном методологическом уровне были представлены критерии эпидемиологической оценки напряженности йодного дефицита и сформулирована концепция йододефицитных заболеваний, в соответствии с которой вся территория Российской Федерации отнесена к регионам преимущественно легкого и умеренного йодного дефицита. Было конкретизировано и объективизировано само понятие «зоб». Диагностика зоба стала базироваться на определении объема щитовидной железы методом ультразвуковых исследований. В результате в настоящее время тиреоидологией и эпидемиологией создана мощная фундаментальная база, требующая клинической интерпретации.

Уникальность заболеваний щитовидной железы заключается в том, что распространенность, этиологическая структура, особенности клинических проявлений и прогноз большинства из них могут существенно отличаться в регионах с разным потреблением йода. В связи с этим весьма актуальным представляется проведение исследований, которые уже выполнялись в регионах с йодным дефицитом другой степени тяжести, с целью выяснения того, сохраняются ли полученные в них закономерности и можно ли их экстраполировать на собственную клиническую практику в полной мере.

Не меньшее влияние на современное состояние клинической тиреоидологии оказала разработка методологической концепции доказательной медицины, на основании которой были пересмотрены многие положения клинической практики, которые в прошлом казались незыблемыми. Так, по

данным базы данных Medline, с 1980 по 2003 г. в области патологии щитовидной железы опубликованы результаты около 500 рандомизированных контролируемых исследований, которые позволили существенно изменить традиционное отношение ко многим аспектам тиреоидной патологии.

Данная книга существенно отличается от предыдущих публикаций, посвященных проблемам тиреоидной патологии, одним из авторов которых являюсь и я. Ее основное отличие в том, что это не практическое руководство, а научная монография, в которой подробно представлены результаты исследований, проведенных на кафедре эндокринологии Московской медицинской академии (ММА им. И.М. Сеченова) под руководством академика РАН и РАМН, Главного эндокринолога РФ, директора Эндокринологического научного центра РАМН И.И. Дедова. Материал изложен так, что на протяжении всей книги собственные данные обсуждаются в контексте данных литературы последних лет. Мы не претендуем на систематичность и глубину освещения отдельных проблем, поскольку цель этой книги – представление результатов проведенных нами исследований.

Что касается работ, обсуждаемых в этой книге, то они были выполнены в 1999–2004 гг. на кафедре эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова. Залогом осуществления всех без исключения проектов явились всесторонняя личная поддержка академика РАН и РАМН И.И. Дедова, а также идейное и практическое руководство профессора, член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко. Представленные материалы легли в основу докторской диссертации автора этой книги, а также 6 кандидатских диссертаций (С.В. Лесникова – заболевания щитовидной железы во время беременности; Т.Б. Моргунова – сравнительная характеристика заместительной терапия гипотиреоза L-T<sub>4</sub> и комбинированная терапия L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub>; Ю.П. Сыч – субклинический гипотиреоз и ИБС; И.И. Бузиашвили – катамнез токсического зоба и терапия <sup>131</sup>I; С.М. Захарова – заболевания щитовидной железы в старшей возрастной группе; Н.А. Абрамова – антитела к рецептору ТТГ в диагностике болезни Грейвса).

Хотелось бы выразить благодарность Т.Ф. Брехуненко – заведующей отделением эндокринологии клиники эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова, на базе которого выполнены клинические фрагменты исследования, Н.Д. Петровой, выполнившей большую часть ультразвуковых исследований, руководителю Московского центра патолого-анатомических исследований, главному патологоанатому Москвы профессору О.В. Зайратьянцу, благодаря которому был осуществлён патолого-анатомический проект. Большая часть гормональных исследований была выполнена в гормональной лаборатории клиники акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова под руководством Е.П. Гителя. Отдельно хотелось бы поблагодарить врача этой лаборатории Д.С. Галиулину.

Проект по терапии токсического зоба <sup>131</sup>I был выполнен при непосредственном участии докторов П.И. Гарбузова и Т.Н. Гусевой отделения радиохирургического лечения открытыми нуклидами (заведующий Б.Я. Дроздовский) Медицинского радиологического центра РАМН (Обнинск). Часть

проекта, посвященного изучению заболеваний щитовидной железы во время беременности, выполнен на базе женской консультации № 23 Москвы (главный врач М.В. Духанина).

Хотелось бы поблагодарить также сотрудников Эндокринологического научного центра РАМН В.Э. Ванушко и А.М. Артемову (проект по изучению эпидемиологии тиреоидной патологии у пожилых пациентов); директора клиники кардиологии ММА им. И.М. Сеченова профессора А.Л. Сыркина, В.Ю. Калашникова (проект по изучению заместительной терапии субклинического гипотиреоза у пациентов с ишемической болезнью сердца); сотрудника Научного центра психического здоровья РАМН кандидата медицинских наук М.А. Бемянчикову (обследование детей, рожденных от матерей, получавших на протяжении беременности тиреостатическую терапию).

Автор благодарен фармацевтическим компаниям «Берлин-Хеми Группа Менарини» и «Никомед» за финансовую поддержку части проектов. Проект по изучению диагностического значения определения антител к рецептору тиреотронного гормона частично финансирован за счет гранта Министерства промышленности, науки и технологий РФ (контракт № 43.004.1.1.2532).

Эта книга в первую очередь адресована эндокринологам и всем интересующимся эндокринной патологией и заболеваниями щитовидной железы, и ориентирующимся в основах диагностики и лечения патологии щитовидной железы. Автор будет благодарен за все критические замечания в адрес книги и надеется, что она внесет свой вклад в повышение уровня медицинской помощи пациентам с заболеваниями эндокринной системы.

**Июнь 2005 г.**



- Mestman J.H.* Hyperthyroidism in pregnancy // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 40. – P. 45–64.
- Mitselou A., Vougiouklakis T., Peschos D. et al.* Occult thyroid carcinoma. A study of 160 autopsy cases. The first report for the region of Epirus–Greece // *Anticancer Res.* – 2002. – Vol. 22. – P. 427–432.
- Mitsuda N., Tamaki H., Amino N., et al.* Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves' disease // *Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 80 – P. 359–364.
- Mohandas R., Gupta K.L.* Managing thyroid dysfunction in the elderly: answers to seven common questions // *Postgrad. Med.* – 2003. – Vol. 113. – P. 54–68.
- Mojj P., de Wit H.J., Bloot A.M. et al.* Iodine deficiency induces thyroid autoimmune reactivity in Wistar rats // *Endocrinology* – 1993. – Vol. 133. – P. 1197–1204.
- Momotani N., Noh J., Oyanagi H. et al.* Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 315. – P. 24–28.
- Momotani N., Noh J.Y., Ishikawa N., Ito K.* Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 3633–3636.
- Monaco F.* Classification of Thyroid Diseases: Suggestions for a Revision // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 1428–1432.
- Montoro M.N.* Management of hypothyroidism during pregnancy // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 40. – P. 65–80.
- Monzani F., Di Bello V., Caraccio N. et al.* Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2001. – Vol. 86 – N. 3 – P. 1110–1115.
- Moosa M., Mazzaferri E.L.* Occult thyroid carcinoma. // Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 2862–2866.
- Mortensen J.D., Bennett W.A., Woolner L.B.* Incidence of carcinoma in thyroid glands removed at 1000 consecutive routine necropsies // *Surg. Forum.* – 1954. – 1955. – Vol. 5. – P. 659–663.
- Mortensen J.D., Woolner L.B., Bennett W.A.* Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands // *J. Clin. Endocrinol.* – 1955. – Vol. 15. – P. 1270–1280.
- Muller B., Bares R., Bull U.* The effective half-life of <sup>131</sup>I during the treatment of autonomous thyroid disease with radioiodine // *Nuklearmedizin* – 1991. – Vol. 30. – P. 71–76.
- Murakami M., Miyashita K., Kakizaki S., et al.* Clinical usefulness of thyroid-stimulating antibody measurement using Chinese hamster ovary cells expressing human thyrotropin receptors // *Eur. J. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 133 – P. 80–86.
- Neuhold N., Kaiser H, Kaserer K.* Latent carcinoma of the thyroid in Austria: a systematic autopsy study // *Endocr. Pathol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 23–31.
- Nøhr S.B., Laurberg P.* Opposite variations in maternal and neonatal thyroid function induced by iodine supplementation during pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 623–627.
- Nordyke R.A., Gilbert J.* Optimal iodine-131 dose for eliminating hyperthyroidism in Graves' disease // *J. Nucl. Med.* – 1991. – Vol. 32. – P. 411–416.
- Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J., Christens P. et al.* Maternal age and fetal loss: population based register linkage study // *Br. Med. J.* – 2000. – Vol. 320. – P. 1708–1712.
- Nygaard B., Hegedus L., Gervil M. et al.* Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hyperthyroidism in Graves' disease // *J. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 238. – P. 491–497.
- Nygaard B., Hegedus L., Ulriksen P. et al.* Radioiodine therapy of multinodular toxic goiter // *Arch. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 1364–1368.
- Oechslein E., Hedinger C.* Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto und endemische Struma // *Schweiz. Med. Wschr.* – 1985. – Bd. 115. – S. 1182–1191.

- Oertel J.E., Klinck G.H.* Structural changes in the thyroid glands of healthy young men // *Med. Ann. District. Columbia* – 1965. – Vol. 34. – P. 75–77.
- Okayasu I., Hatakeyama S., Tanaka Y. et al.* Is focal chronic autoimmune thyroiditis an age-related disease? Differences in incidence and severity between Japanese and British // *J. Pathol.* – 1991. – Vol. 163. – P. 257–264.
- Orgiazzi J.* Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2000. – Vol. 29. – P. 339–355.
- Orgiazzi J., Madec A.M.* Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease // *Thyroid* – 2002. – Vol. 12. – P. 849–853.
- Panesar N.S., Li C.Y., Rogers M.S.* Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women // *Ann. Clin. Biochem.* – 2001. – Vol. 38. – P. 329–332.
- Parle J.V., Franklyn J.A., Cross K.W. et al.* Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentration in the elderly in the UK // *Clin. Endocrinol.* – 1991. – Vol. 34. – P. 77–83.
- Parle J.V., Franklyn J.A., Cross K.W. et al.* Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of under-treatment or overtreatment // *Br. J. Gen. Pract.* – 1993. – Vol. 43 – P. 107–109.
- Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C. et al.* Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study // *Lancet* – 2001. – Vol. 358. – P. 861–865.
- Parma J., Duprez L., Van Sande J. et al.* Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas // *Nature* – 1993. – Vol. 365. – P. 649– 651.
- Paschke R.* Constitutively activating TSH receptor mutations as the cause of toxic thyroid adenoma, multinodular toxic goiter and autosomal dominant non autoimmune hyperthyroidism // *Exp. Clin. Endocrinol. Diab.* – 1996. – Vol. 104 (Suppl. 1) – P. 129–132.
- Pearce C.J., Himsworth R.L.* Total and free thyroid hormone concentrations in patients receiving maintenance replacement treatment with thyroxine // *Br. Med. J.* – 1984. – Vol. 288 – P. 693–695.
- Pearce E.N., Braverman L.* Subclinical thyrotoxicosis // *Thyroid International* – 2001. – № 5.
- Pedersen I.B., Knudsen N. Perrild H., et al.* TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays // *Clin. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 55. – P. 381–390.
- Perk M., O'Neil B.J.* The effect of the thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression // *Can. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 13 – P. 273–276.
- Peters H., Fischer C., Bogner U. et al.* Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated 131-iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 25. – P. 186–193.
- Peterson K., Bengtsson C., Lapidus L. et al.* Morbidity, mortality and quality of life for patients treated with levothyroxine // *Arch. Intern. Med.* – 1990. – Vol. 150. – P. 2077–2081.
- Pfannenstiel P., Hotze L.-A., Saller B.* Schilddrüsenerkrankheiten: Diagnose und Therapie. – Br. Med. J., Berlin, 1999.
- Pfeilschifter J., Zeigler R.* Suppression of serum thyrotropin with thyroxine in patients with Graves' disease: effects on recurrence hyperthyroidism and thyroid volume // *Eur. J. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 136. – P. 81–86.
- Phoojaroenchanachai M., Sriussadaporn S., Peerapatdit T. et al.* Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight // *Clin. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 54. – P. 365–370.
- Piaggio-Blanco R.A., Paseyro P., Grosso O.F.* El citograma tiroideo; su interes clinico // *Arq. Urug. Med.* – 1948. – Vol. 32. – P. 82–85.
- Pickardt C.R., Wächter W., Gutekunst R., et al.* No signs of autoimmune reactions after a brisk increase of iodine supply in Tanzanian goiter population // *International Workshop on iodine and thyroid autoimmunity.* – Holzhausen, 1988.

- Pop V.J., de Vries E., van Baar A.L. *et al.* Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1995. – Vol. 80. – P. 3561–3566.
- 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. – 1999. – Vol. 50. – P. 149–155.
- Rae P., Farrar J., Beckett G., Toft A. Assessment of thyroid status in elderly people // Br. Med. J. – 1993. – Vol. 307 – P. 177–180.
- Reinartz P., Sabri O., Zimny M. *et al.* Thyroid volume measurement in patients prior to radioiodine therapy: comparison between three-dimensional magnetic resonance imaging and ultrasonography // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 713–717.
- Reinhardt W., Kohl S., Hollmann D. *et al.* Efficacy and safety of iodine in the postpartum period in an area of mild iodine deficiency // Eur. J. Med. Res. – 1998. – Vol. 3. – P. 203–210.
- Reinwein D., Benker G., Lazarus J.H. *et al.* A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves'disease therapy. European Multicentre Trial Group on Antithyroid Drug Treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – Vol. 76. – P. 1516–1521.
- Rendell M., Salmon D. Chemical hyperthyroidism: the significance of elevated serum thyroxine levels in L-thyroxine treated individuals // Clin. Endocrinol. – 1985. – Vol. 22. – P. 693–700.
- Rice C.O. Incidence of nodules in the thyroid: A comparative study of symptomless thyroid glands removed at autopsy and hyperfunctioning goiters operatively removed // Arch Surg. – 1932. – Vol. 24. – P. 505.
- Ridgway E.C., Cooper D.S., Walker H. *et al.* Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism // J Clin. Endocrinol. Metab. – 1981. – Vol. 53 – P. 1238–1242.
- Romaldini J.H., Bromberg N., Werner R. *et al.* Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1983. – Vol. 57. – P. 563–570.
- Roti E., Vagenakis A.G. Effects of iodide excess: clinical aspects // In: Braverman L.E., Utiger R.D. (Eds.) The Thyroid – 7-th Ed. – Lippincott, Philadelphia. – 1996. – P. 316–327.
- Samuels M.H. Subclinical thyroid disease in the elderly // Thyroid. – 1998. – Vol. 8. – P. 803–813.
- Saravanan P., Chau W.F., Roberts N. *et al.* Psychological well-being in patients on adequate doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study // Clin. Endocrinol. – 2002. – Vol. 57 – P. 577–585.
- Saravanan P., Simmons D.J., Peters T.J., Dayan C.M. Weston area t4/t3 (thyroid hormone replacement) study: psychological effects of combined replacement therapy // European Thyroid Association Annual Meeting – (O-31). Edingburgh 2003.
- Sawin C. T., Castelli W. P., Hershman J. M. *et al.* The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study // Arch. Intern. Med. – 1985. – Vol. 145. – P. 1386–1388.
- Sawin C.T., Bigos S.T., Land S., Bacharach P. The aging thyroid. Relationship between elevated serum thyrotropin level and thyroid antibodies in elderly patients. // Am. J. Med. – 1985 – Vol. 79. – P. 591–595.
- Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A. *et al.* Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // New Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 1249–1252.
- Schlesinger M.J., Gargill S.L., Saxe I.H. Studies in nodular goiter. I. Incidence of thyroid nodules in routine necropsies in a nongoitrous region // J.A.M.A. – 1938. – Vol. 110. – P. 1638.
- Shleusener H., Schwander J., Fischer C. *et al.* Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves'disease // Acta Endocrinol. – 1989. – Vol. 120. – P. 689–701.
- Smallridge R.C., Ladenson P.W. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 2349–2353.
- Smith C., Thomsett M., Choong C. *et al.* Congenital thyrotoxicosis in premature infants // Clin. Endocrinol. – 2001. – Vol. 54. – P. 371–376.

- Smith R.N., Taylor S.A., Massey J.C.* Controlled clinical trial of combined triiodothyronine and thyroxine in the treatment of hypothyroidism // *Br. Med. J.* – 1970 – Vol. 4. – P. 145–148.
- Smith Rees B., Hall R.* Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease // *Lancet* – 1974. – Vol. 2. – P. 427–431.
- Stagnaro-Green A., Roman S.H., Cobin R.H. et al.* Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies // *J.A.M.A.* – 1990. – Vol. 264. – P. 1422–1425.
- Stockigt J.R.* Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal // *Endocrin. Metab. Clin. North America*. – 2001. – Vol. 30. – P. 265–268.
- Stover C., Kahaly G.* Jodid vs. Levothyroxin bei Jodmangelstruma – eine Doppelblindstudie // *Röher H.D., Weinheimer B., (Hrsg). Schilddrüse 1991.* – Berlin; New York: de Gruyter, 1992. – S. 94–95.
- Szabolcs I.* Subacute thyroiditis // *Thyroid and Environment*. Eds., F. Peter, W. Wiersinga, U. Hostalek – Schatauer, 2000.
- Szabolcs I., Podoba J., Feldkamp J. et al.* Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake // *Clin. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 47. – P. 87–92.
- Tajiri J., Hamasaki S., Shimada T. et al.* Masked thyroid dysfunction among elderly patients with atrial fibrillation // *Jpn. Heart J.* – 1986. – Vol. 27. – P. 183–190.
- Tan G.H., Gharib H.* Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 126. – P. 226–231.
- Tanis B.C., Westendorp G.J., Smelt H.M.* Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies // *Clin. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 44 – P. 643–649.
- Teichholz L.E., Kreulen T., Herman M.V., Gorlin R.* Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in presence or absence of asynergy // *Am. J. Cardiol.* – 1976. – Vol. 37 – P. 7.
- Thomas J., Weyman A.* Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology // *Circulation* – 1991. – Vol. 84 – P. 977–990.
- Tigas S., Idiculla J., Beckett G., Toft A.* Is excessive weight gain after ablative treatment of hyperthyroidism due to inadequate thyroid hormone therapy? // *Thyroid.* – 2000. – Vol. 10. – P.1107–1111.
- Toft A.D.* Thyroxine therapy // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331, N 3. – P. 174 – 180.
- Toft A.D.* Thyroid hormone replacement-one hormone or two? // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 469–470.
- Tonacherra M., Van Sande J., Parma J. et al.* TSH receptor and disease // *Clin. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 44. – P. 621–633.
- Torring O., Tallstedt L., Wallin G. et al.* Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine – a prospective randomized study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81. – P. 2986–2993.
- Tramontane D., Veneziani B.M., Lombard A. et al.* Iodine inhibits the proliferation of rat thyroid cells in culture // *Endocrinology* – 1989. – Vol. 125. – P. 984 – 992.
- Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R., et al.* The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. // *Clin. Endocrinol.* – 1977 – Vol. 7, № 6. – P. 481–493.
- Tunbridge W.* Epidemiology and prognostic significance of thyroid autoantibodies // *Schatz H., Doniach D., (Eds.) Autoimmunity in thyroid disorders.* – Stuttgart; – New York, Thieme, 1984. – P. 241–244.
- Utiger R.D.* The thyroid: physiology, thyrotoxicosis, hypothyroidism, and the painful thyroid // *Felig P., Frohman L.H., (Eds.) Endocrinology and Metabolism.* – Princeton: McGraw–Hill, 2001. – P. 261–347.
- Van Coevorden A., Laurent E., Decoster C., et al.* Decreased basal and stimulated thyrotropin secretion in healthy elderly men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1989. – Vol. 69. – P. 177 – 185.

- Van Daele P., Pols H.* Thyroid and Bone // *Thyroid International*. – № 6. – 1998.
- Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. // *Clin. Endocrinol.* – 1995 – Vol. 43. – P. 55–68.
- Vanderpump M., Tunbridge W.* Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12. – P. 839–847.
- Vitti P., Rago T., Chiovato L. et al.* Clinical features of patients with Grave's disease undergoing remission after antithyroid drug treatment // *Thyroid*. – 1997. – Vol. 7 – P. 369–375.
- Vitug A.C., Goldman J.M.* Hepatotoxicity from antithyroid drugs // *Horm. Res.* – 1985. – Vol. 21 – P. 229–234.
- Vollenweider R., Stolkin I., Hedinger C.* Fokale lymphozytäre Thyreoiditis und Jodsalzprophylaxe. Vergleichende Untersuchungen an Strumaresektaten des Institutes für Pathologie der Universität Zürich // *Schweiz Med. Wsehr.* – 1982. – Bd. 112. – S. 482–488.
- Volpe R.* The immunomodulatory effects of anti-thyroid drugs are mediated via actions on thyroid cells, affecting thyrocyte-immunocyte signalling: a review // *Current Pharmaceutical Design*. – 2001. – Vol. 7. – P. 451–460.
- Volpe R.* The natural history of autoimmune thyroid disease // *Clin. Exp. Thyroidol.* – 1988. – Vol. 1. – P. 13–20.
- Walsh J.P., Shiels L., Lim E.E. et al.* Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 4543–4550.
- Wang C., Crapo L.M.* The epidemiology of thyroid disease and implications for creening // *Endocrinol. Clin. N. Amer.* – 1997. – Vol. 26. – P. 189–218.
- Wartofsky L.* Radioiodine therapy for Graves' disease: case selection and restrictions recommended to patients in North America // *Thyroid* – 1997. – Vol. 7. – P. 213–216.
- Wartofsky L.* The thyroid gland // Becker K.L. (Ed.) *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P. 308–471.
- Weetman A.P.* Grave's disease // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1236–1248.
- Weetman A.P.* Etiology, diagnosis and treatment of Graves' disease // *Thyroid international* – 2003. – № 2.
- Werner S.C.* Classification of thyroid diseases. Report of the committee on nomenclature. American Thyroid Association // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1969. – Vol. 29. – P. 860–862.
- Wiersinga W.M.* Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance // *Neth. J. Med.* – 1995. – Vol. 46. – P. 197–204.
- Wilders-Truschnig M.M., Warnkroß H., Leb G et al.* The effect of treatment with levothyroxine or iodine on thyroid size and thyroid growth stimulating immunoglobulins in endemic goitre patients // *Clin. Endocrinol.* – 1993. – Vol. 39. – P. 281–286.
- Wiseman H., Halliwell B.* Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer // *Biochem. J.* 1996. – Vol. 313. – P. 17–29.
- Yildirimkaya M., Ozata M., Yilmaz K. et al.* Lipoprotein (a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxin therapy // *Endocrinol J.* – 1996. – Vol. 43. – P. 731–736.
- Yoshida H., Amino N., Yagawa K. et al.* Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1978. – Vol. 46. – P. 859–862.
- Young E.T., Steel N.R., Tabor J.J. et al.* Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease // *Q. J. Med.* – 1988. – Vol. 250 – P. 175–189.