В этом номере публикуются материалы III Всероссийского съезда эндокринологов

© Э. П. КАСАТКИНА, 1997

УДК 616-092:612.392.64.064]-053.2

Э. П. Касаткина

ЙОДДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ПЛЕНАРНАЯ ЛЕКЦИЯ)

Основным следствием дефицита йода в окружающей среде является развитие зоба у лиц, проживающих в йоддефицитных регионах (эндемический зоб). В связи с этим долгое время было принято считать, что зоб является единственным проявлением этого состояния. В настоящее время доказано, что, помимо зоба, дефицит йода оказывает и другие неблагоприятные воздействия на состояние здоровья человека. В 1983 г. термин "эндемический зоб" был заменен термином "йоддефицитные заболевания" (ЙДЗ). Эти заболевания обусловлены снижением функциональной активности щитовидной железы в ответ на дефицит йода.

Спектр ЙДЗ очень широк (табл. 1). В последние годы проблема ЙДЗ во всем мире признана актуальной в медицинском и социальном аспектах, так как эти заболевания во многом определяют состояние здоровья населения и интеллектуальный уровень общества. Учитывая данное обстоятельство, Всемирная ассамблея здравоохранения в 1990 г. приняла резолюцию о ликвидации к 2000 г. заболеваний, обусловленных дефицитом йода.

Распространенность йоддефицитных регионов в мире очень велика. В настоящее время общее число лиц, проживающих в йоддефицитных регионах и, следовательно, подверженных риску развития ЙДЗ, составляет более 1 млрд. Примерно у 200—300 млн из них выявляется зоб, более чем у 5 млн — эндемический кретинизм, и миллионы людей имеют более легкие психомоторные нарушения. В России более половины территорий (Урал, некоторые регионы Сибири, Центрально-Европейская часть, Север, Среднее и Верхнее Поволжье и др.) традиционно считаются йоддефицитными.

Патогенез ЙДЗ

Дефицит йода в окружающей среде отрицательно влияет на функциональное состояние щитовидной железы, и именно это обстоятельство является причиной ухудшения состояния здоровья лиц, проживающих в этих регионах. Известно, что йод — необходимый компонент синтеза тиреоидных гормонов (ТГ). Так, тироксин (Т₄) на 65 %, а трийодтиронин (Т₃) на 59 % состоят из йода. Следовательно, дефицит йода сопровождается снижением уровня ТГ, т. е. снижением функциональной активности щитовидной железы.

Обращает на себя внимание то, что компенсаторные возможности щитовидной железы в пла-

не восстановления функции органа в условиях дефицита йода необычайно велики. Этот факт становится понятным, если учесть значительную распространенность йоддефицитных регионов. В связи с этим в процессе многовековой эволюции человечества были разработаны механизмы адаптации к дефициту йода. Известно несколько подобных механизмов.

1. Прежде всего в ответ на дефицит йода и снижение уровня ТГ по закону обратной связи повышается уровень тиреотропного гормона (ТТГ). Повышенный уровень ТТГ усиливает про-

Таблица 1

Спектр ЙДЗ¹

Плод	Высокая перинатальная смертность Врожденные пороки развития Неврологический кретинизм: отставание в психическом развитии глухонмота спастическая диплегия Микседематозный кретинизм: задержка физического развития отставание в психическом развитии Психомоторные нарушения
Новорожденный	Высокая младенческая смертность Врожденный зоб Врожденный гипотиреоз
Ребенок и подросток	Зоб Ювенильный (субклинический) гипотиреоз: снижение интеллектуальной работоспособности задержка физического развития нарушение становления репродуктивной функции
Взрослый	Зоб Субклинический гипотиреоз: снижение физической работоспособности снижение интеллектуальной работоспособности склонность к гиперхолестеринемии
Женщина детородного возраста	Зоб Анемия Нарушение репродуктивной функции: бесплодие невынашивание беременности преждевременные роды

Примечание. Таблица составлена на основании данных литературы (В. Hatzel, М. Е. Зельцер, Р. Б. Базарбекова, Н. В. Болотова) и собственных наблюдений.

цесс захвата йода и синтеза ТГ. Кроме того, хроническое повышение уровня ТТГ способствует гиперплазии паренхиматозных клеток. Это обстоятельство также способствует усилению захвата йода щитовидной железой. Таким образом, в условиях дефицита йода процент поглощения йода щитовидной железой увеличивается в 4—8 раз.

2. Усиленный синтез и метаболизм ТГ в ответ на повышение уровня ТТГ способствует усилению процесса оборота йода, что также позволяет организму обходиться значительно меньшими количествами йода.

3. Более того, в условиях дефицита йода изменяется характер синтеза ТГ. В физиологических условиях основным гормоном, который синтезируется щитовидной железой, является T_4 . В условиях дефицита йода щитовидная железа начинает активно продуцировать T_3 . Этот гормон дает более выраженный эффект, чем T_4 , и, что особенно важно, при синтезе этого гормона расходуется меньше йода.

4. В условиях дефицита йода доказано ускорение превращения T_4 в T_3 , что также повышает активность гормонов щитовидной железы.

Итак, вышеописанные механизмы в большинстве случаев позволяют успешно адаптироваться к условиям легкого дефицита йода. При этом щитовидная железа незначительно увеличивается в размерах, но функция органа практически не страдает. В случаях более выраженного дефицита йода, а также при наличии в окружающей среде других стромогенных факторов, усиливающих эффект дефицита йода, компенсаторные механизмы не устраняют полностью вредное воздействие дефицита йода. В этих условиях щитовидная железа значительно увеличивается в размерах, возможно развитие субклинического, а в некоторых случаях и клинического гипотиреоза.

ТГ играют важную роль в жизнедеятельности человека любого возраста. Особенно велика их роль в период внутриутробной и ранней постнатальной жизни. Дефицит ТГ, который возникает у лиц, проживающих в йоддефицитных регионах, в первую очередь у беременных женщин и плода, и является причиной развития ИДЗ.

ТГ обладают широким спектром действия. Наиболее важным из них в детском возрасте является анаболический эффект. В отличие от других анатомических гормонов ТГ не только и даже не столько контролируют линейный рост, сколько регулируют процессы дифференцирования тканей. Именно под влиянием ТГ дети не только растут, но и созревают, взрослеют. В период внутриутробной жизни под контролем ТГ осуществляются процессы эмбриогенеза, дифференцируются и созревают практически все органы и системы.

Исключительное действие ТГ оказывают на формирование и созревание мозга. Никакие другие гормоны не дают подобного эффекта. На ранних этапах внутриутробной жизни под влиянием ТГ закладываются и формируются основные функции мозга. Сроки дифференцирования мозга четко ограничены во времени. Дефицит ТГ на любом из этапов формирования мозга оборачивается большой бедой: мозг останавливается в развитии, подвергается дегенеративным изменениям,

что резко ухудшает интеллектуальные и моторные функции человека.

Известно, что собственная щитовидная железа будущего ребенка начинает функционировать с 12-й недели внутриутробной жизни. Однако и на ранних сроках беременности (I триместр) потребность в ТГ довольно высока, так как на этом этапе развития осуществляются процессы эмбриогенеза. Данный факт заставляет предполагать, что ТГ матери преодолевают фето-плацентарный барьер и принимают самое активное участие в развитии плода, прежде всего его ЦНС. В последние годы это подтверждается большим количеством экспериментальных исследований. Так, Verma и соавт. (1984 г.) обнаружили в мозговой ткани эмбриона человека до начала функционирования собственной щитовидной железы йодтиронины и рецепторы к T_3 .

Позже, начиная со II триместра внутриутробной жизни, плод развивается под влиянием сочетанного действия ТГ матери и собственных гормонов. Этот этап является чрезвычайно ответственным в плане формирования функции мозга. Именно в этот период формируются и достигают числа, необходимого для взрослого человека, нейроны церебральной коры и базальных ганглиев. На этом же этапе при обязательном участии ТГ дифференцируется улитка, и, следовательно, формируется слух. Считают, что дефицит ТГ в эти сроки (начало II триместра) является причиной появления неврологических симптомов, характерных для эндемического кретинизма.

III триместр внутриутробной жизни характеризуется достаточно высоким уровнем ТГ. В эти сроки развития активно функционирует щитовидная железа плода. В то же время известно, что в конце беременности ТГ матери более свободно преодолевают фето-плацентарный барьер. Именно в эти сроки (конец беременности и первые недели постнатальной жизни) при непосредственном и обязательном участии ТГ окончательно дифференцируется кора головного мозга, человек приобретает способность к ассоциативному и абстрактному мышлению. ТГ матери оказывают существенное влияние на созревание мозга не только в период внутриутробной жизни, но и (через ТГ грудного молока) в первые месяцы постнатальной жизни. ТГ грудного молока создают высокий фон гормонов в период активного дифференцирования коры больших полушарий.

Следовательно, нормальное функционирование щитовидной железы у женщин во время беременности и грудного кормления является важным условием рождения здорового ребенка и нормального его развития в дальнейшем. В условиях дефицита йода снижается функциональная активность щитовидной железы и матери, и плода, что, безусловно, повышает риск рождения неполноценного ребенка.

Итак, дефицит йода в окружающей среде, снижая функциональную активность щитовидной железы у лиц, проживающих в этих регионах, способствует формированию широкого круга заболеваний, объединенных общим названием ИДЗ.

Индикаторы и критерии тяжести зобной эндемии

Индикатор	Референтная популяция	Степень тяжести		
		легкая	умеренная	тяжелая
Зоб (увеличенная щитовидная железа), %	ДПВ	5—19,9	20—29,9	≥ 30
Тиромегалия (УЗ-объем > 97 перцентиль/> 2 σ), %	ДПВ	5—19,9	20—29,9	≥ 30
ТТГ цельной крови более 5 МЕ/л, %	Новорожденные	3—19,9	20—39,9	≥ 40
Медиана ТГ сыворотки, мкг/л	Д + В	10—19,9	20—39,9	≥ 40
Медиана йодурии, мкг/л	ДПВ	50—99	20—49	< 20

Примечание. Д — дети; В — взрослые; ДПВ — дети препубертатного возраста (6—12 лет).

Эндемический (йоддефицитный) зоб

Наиболее частым признаком дефицита йода в окружающей среде является наличие зобной эндемии. Зоб в условиях дефицита йода формируется у человека в любом возрасте, наиболее часто — в пубертатном. ВОЗ разработала новые критерии для определения наличия и тяжести зобной эндемии в исследуемых регионах (табл. 2). Увеличение размеров щитовидной железы более чем у 5 % детей допубертатного возраста свидетельствует о наличии в данном регионе зобной эндемии. Снижение медианы йодурии ниже 100 мкг/л подтверждает йоддефицитный характер зобной эндемии.

В России всегда имели место очаги эндемического зоба. Однако, несмотря на широкую распространенность, эндемический зоб в прежние годы не оказывал существенного отрицательного влияния на рост, развитие и состояние здоровья детей России. Это можно объяснить тем, что дефицит йода в большинстве регионов был незначительным, и в связи с этим зобная эндемия носила, как правило, легкий характер. Небольшое компенсаторное увеличение размеров щитовидной железы в этих регионах у большинства детей приводило к полной нормализации ее функции.

В настоящее время ситуация с эндемическим зобом в стране изменилась к худшему. Значительно увеличилось число регионов, эндемичных по зобу. В регионах, традиционно эндемичных по зобу, растет напряженность зобной эндемии: все большее число детей и особенно подростков имеют увеличенную щитовидную железу, стали чаще встречаться выраженные формы зоба, узловой зоб, рак щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит.

Можно назвать 2 основные причины такого положения. Первая причина заключается в том, что в последние годы (в течение последних 20 лет) в стране ликвидирована система, обеспечивающая проведение йодной профилактики. Можно с уверенностью утверждать, что в настоящее время йодная профилактика в России не проводится. Вторая причина роста напряженности зобной эндемии — ухудшение экологической обстановки в стране. Известно, что многие факторы внешней среды в экологически неблагополучных регионах способствуют увеличению размеров и ухудшению функциональной активности щитовидной железы. Следовательно, ухудшение экологической обстановки усиливает эффект дефицита йода и, таким образом, создает условия для роста напряженности зобной эндемии.

Совместное влияние этих факторов нередко оказывается настолько значительным, что компенсаторное, иногда даже выраженное увеличение размеров щитовидной железы не в состоянии нормализовать ее функцию. При этом постепенно нарастают проявления гипотиреоза, хотя в детском и подростковом возрасте клинически выраженные формы заболевания формируются крайне редко. В то же время при гормональном обследовании более чем у половины детей и подростков с увеличенной щитовидной железой выявляются признаки так называемого субклинического гипотиреоза: наблюдаются тенденции к снижению уровня Т₄ или его низкий уровень, нормальные или несколько повышенные значения Т₃ и повышение уровня ТТГ.

Принято считать, что наиболее достоверным признаком субклинического гипотиреоза является повышение в крови уровня ТТГ. Обращает на себя внимание то, что уровень ТТГ в крови у лиц, проживающих в йоддефицитных регионах, при массовом обследовании оказывается выше, чем в регионах с достаточным уровнем йода. Особенно чувствительна к дефициту йода система гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа у новорожденных. В связи с этим уровень ТТГ в крови у новорожденных, определяемый при проведении скрининга на гипотиреоз, в настоящее время используется как критерий наличия и тяжести зобной эндемии (см. табл. 2). Нормальный уровень ТТГ, имеющий место у части лиц с увеличенной щитовидной железой, не противоречит общепринятому мнению о роли этого гормона в патогенезе эндемического зоба, а скорее, свидетельствует о хорошей компенсаторной реакции системы гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа в ответ на дефицит йода у данной категории лиц.

При поверхностном осмотре дети и подростки с субклиническим гипотиреозом производят впечатление здоровых. Однако при проведении больших популяционных исследований удается выявить различие в состоянии здоровья детей и особенно подростков с увеличенными и нормальными размерами щитовидной железы. При этом обращает на себя внимание то, что дети с зобом имеют худшие показатели физического и полового развития, хуже обучаются в школе, состояние их здоровья по многим показателям хуже: они чаще и тяжелее болеют, чаще имеют хронические заболевания, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, показателей крови и др.

У пациентов с эндемическим зобом более старшего возраста также могут выявляться признаки субклинического, а в регионах выраженного дефицита йода — и клинического гипотиреоза. Наибольшую опасность дефицит йода для данной категории лиц представляет в плане раннего развития атеросклеротических проявлений и кардиоваскулярных нарушений.

У женщин детородного возраста, проживающих в йоддефицитных регионах, на первый план выступает нарушение функции репродуктивной системы. Это является причиной частого бесплодия или спонтанных аборт. В случае вынашивания беременности дети этих женщин имеют плохие показатели по шкале Апгар, у них часто выявляются врожденные пороки развития, они плохо адаптируются в неонатальном периоде, часто умирают в раннем грудном возрасте.

Обращает на себя внимание высокая частота врожденного гипотиреоза у детей, рожденных от матерей, проживающих в йоддефицитных регионах. Частота данной патологии в регионах с достаточным уровнем йода составляет в среднем 1 : 4000 новорожденных. В регионах с выраженным дефицитом йода частота врожденного гипотиреоза по данным скрининга может достигать 9—11 %. У детей более старшего возраста данная патология в этой же местности встречается значительно реже. Это свидетельствует о том, что, вопервых, дети с врожденным гипотиреозом часто умирают в раннем возрасте, во-вторых, в йоддефицитных регионах очень высок процент транзиторного гипотиреоза. Продолжительность данной формы гипотиреоза в большинстве случаев составляет несколько недель, значительно реже — несколько месяцев после рождения. Эта форма гипотиреоза также представляет опасность в плане повреждений коры головного мозга ребенка. При транзиторном гипотиреозе дефицит ТГ имеет место в конце беременности и в 1-е недели постнатальной жизни, т. е. именно в тот ответственный период формирования ЦНС, когда активно созревает кора головного мозга. Впоследствии у этих детей нормальная функция щитовидной железы восстанавливается, однако нарушения интеллектуального развития остаются на всю жизнь.

Эндемический (йоддефицитный) кретинизм

Наиболее тяжелым йоддефицитным заболеванием является эндемический кретинизм. Заболевание встречается только в регионах с выраженным дефицитом йода. Признаками эндемического кретинизма являются характерное лицо, выраженные нарушения интеллектуального развития, глухонемота (иногда лишь снижение слуха и дизартрия), спастическая ригидность конечностей (в большей степени проксимальных отделов нижних конечностей), нарушение походки, окуломоторные нарушения, патология щитовидной железы (зоб или гипоплазия; нарушение функции, не устраняемое при лечении ТГ в постнатальном периоде жизни).

В настоящее время не вызывает сомнения факт тесной связи дефицита йода с формированием эндемического кретинизма. Единственная возможность предотвратить рождение подобных детей — введение до беременности, в крайнем слу-

чае с 1-х недель беременности (не позднее 2—3 мес), адекватных количеств йода, т. е. хорошо налаженная система йодной профилактики. В эксперименте на животных доказано, что выраженный дефицит йода во время беременности отрицательно влияет на развитие плода. Животные в этих условиях рождаются с низкой массой тела, деформацией черепа, недоразвитием мозга, задержкой "костного" возраста. Мозг абортусов человека в регионах с тяжелым йодным дефицитом характеризуется небольшими размерами, задержкой развития коры, сопровождающейся нарушением процессов миелонизации, снижением числа нервных клеток на 1 г кортикальной ткани. При проведении компьютерной томографии мозга у больных с эндемическим кретинизмом обнаруживается выраженная атрофия мозга, в большей степени коры.

Эффект, подобный действию дефицита йода, может быть получен при комбинации материнской и фетальной тиреоидэктомии. На основании этих данных можно сделать следующие выводы. Во-первых, отрицательное влияние дефицита йода на фетальное развитие проявляется через снижение функциональной активности щитовидной железы. Во-вторых, для развития симптомов, характерных для эндемического кретинизма, необходимо комбинированное снижение функциональной активности щитовидной железы и матери, и плода. Правильность этих выводов подтверждают следующие хорошо известные факты. У женщин с выраженным гипотиреозом никогда не рождаются дети с клинической картиной эндемического кретинизма (поражена щитовидная железа только у беременной женщины). У пациентов даже с тяжелым врожденным гипотиреозом никогда нет очевидных признаков эндемического кретинизма (поражена щитовидная железа только у плода). Больные с врожденным гипотиреозом в отличие от пациентов с эндемическим кретинизмом хорошо реагируют на лечение ТГ.

Итак, патогенез эндемического кретинизма на современном этапе наших знаний можно представить следующим образом. Выраженный дефицит йода является причиной сочетанного снижения функциональной активности щитовидной железы беременной женщины и плода. Это в свою очередь приводит к снижению уровня ТГ в ответственный период внутриутробного развития и, следовательно, к нарушению формирования плода, прежде всего ЦНС.

В 1908 г. McCarrison выделил два варианта эндемического кретинизма: неврологический эндемический кретинизм, для которого характерно наличие знаков раннего внутриутробного повреждения мозга, и микседематозный эндемический кретинизм, для которого характерно наличие выраженных симптомов гипотиреоза.

Неврологический эндемический кретинизм характеризуется значительной задержкой психического развития, глухонемотой, спастической проксимальной ригидностью конечностей. При чистом варианте неврологического кретинизма очевидных симптомов гипотиреоза нет. Данная клиническая картина свидетельствует о том, что на ранних этапах II триместра дети с этим вариантом кретинизма испытывают выраженный дефицит ТГ, который обусловлен комбинацией гипотирео-

за у матери и лишь задержкой начала функционирования фетальной щитовидной железы. Отсутствие симптомов гипотиреоза у новорожденных с неврологическим кретинизмом свидетельствует о том, что щитовидная железа этих детей достаточно хорошо сформирована и имеет способность в ответ на дефицит йода компенсаторно повышать функциональную активность. Так, в эксперименте на животных доказано, что к III триместру беременности, протекающей в йоддефицитных условиях, имеет место значительная тиреоидная гиперплазия.

Микседематозный эндемический кретинизм характеризуется наличием клинических симптомов гипотиреоза: значительным отставанием интеллектуального и физического развития, нарушением половой функции. Тиреоидный профиль характерен для первичного гипотиреоза: снижен уровень ТГ и значительно повышен уровень ТТГ в крови. При чистом варианте микседематозного кретинизма симптомы раннего внутриутробного повреждения ЦНС, характерные для неврологического кретинизма (глухонмота, спастическая проксимальная ригидность мышц и др.), отсутствуют. На основании этих данных логично предположить, что на ранних этапах внутриутробного развития, осуществляемого материнскими ТГ, выраженного дефицита гормонов нет. Однако, начиная с III триместра беременности, когда нормальное развитие плода происходит в основном под контролем собственных ТГ, дефицит гормонов становится более выраженным. Это дает основание считать, что при данном варианте эндемического кретинизма имеет место значительное повреждение щитовидной железы в процессе ее формирования (гипоплазия, дисгенезия), что и является причиной развития гипотиреоза.

Обращает на себя внимание то, что в различных йоддефицитных регионах чаще встречается какой-то один из вариантов эндемического кретинизма: либо неврологический, либо микседематозный. В то же время чистые варианты кретинизма встречаются крайне редко. Так, больные с характерными симптомами неврологического кретинизма нередко имеют в той или иной степени выраженные симптомы снижения функциональной активности щитовидной железы, а больные с микседематозным кретинизмом — симптомы органического повреждения ЦНС на ранних этапах внутриутробного развития. Все это обуславливает многообразие клинических проявлений эндемического кретинизма. Причина данного явления, вероятно всего, кроется в особенностях региона. Безусловно, играют роль степень дефицита йода в данном регионе, дисбаланс других микроэлементов, наличие прочих зобогенных факторов.

Эндемические (йоддефицитные) нейромоторные нарушения

P. Dodge и соавт. (1968 г.) впервые обратили внимание на тот факт, что многие дети без классических признаков эндемического кретинизма,

проживающие в йоддефицитных регионах, имеют отставание в психомоторном развитии. При беглом осмотре они производят впечатление вполне здоровых детей. Однако при тщательном обследовании у них выявляются некоторое отставание в психическом развитии и минимальные моторные нарушения. Дети с трудом обучаются в школе, плохо выполняют психомоторные тесты, при специальном неврологическом обследовании у них выявляются легкий спазм и ригидность мышц проксимальных отделов конечностей, чаще встречаются нарушения слуха и речи. В дальнейшем эти пациенты не могут овладеть сложной профессией.

Не вызывает сомнения факт тесной связи этих нарушений с дефицитом йода. Так, в регионах с достаточным уровнем йода дети с подобными отклонениями практически не встречаются. В йоддефицитных регионах отмечено значительное различие в психомоторном развитии детей, рожденных от матерей, получающих йод на протяжении всей беременности, по сравнению с детьми от матерей, не проводящих йодную профилактику.

Итак, в регионах с выраженным дефицитом йода пациенты с легкими психомоторными нарушениями могут составлять значительный слой населения. Следует помнить о том, что это обстоятельство может оказывать существенное отрицательное влияние на социальное и экономическое развитие данного региона.

В заключение следует подчеркнуть, что в России проблема ЙДЗ является чрезвычайно актуальной. В последние годы во многих регионах страны наблюдался значительный рост напряженности зобной эндемии. Причины подобного явления хорошо известны: дефицит йода в окружающей среде и отсутствие йодной профилактики; резкое ухудшение экологической обстановки.

Рекомендации по ликвидации роста ЙДЗ сводятся к следующему:

- определить географию йоддефицитных регионов;
- наладить систему йодной профилактики;
- разработать комплексные программы мероприятий, направленных на улучшение экологической обстановки в регионе;
- для лиц с зобом организовать лечение тиреоидными препаратами как основу ликвидации гипотиреоидных проявлений и профилактики узловых форм зоба.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И. И., Юденич О. Н., Герасимов Г. А., Смирнов Н. П. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 3. — С. 6—15.
- Зельцер М. Е., Чувачкова Т. К., Мезнинова Н. Н. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 5. — С. 8—20.
- Касаткина Э. П., Болотова Н. В., Лисенкова Л. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 4. — С. 4—6.
- Ликвидация заболеваний, связанных с дефицитом йода: Материалы международного симпозиума. — Ташкент, 1991.
- Hetzel B., Dunn J., Stanbury J. (Ed.) The Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders. — Amsterdam, 1987.
- Nauman J., Glinoe D., Braverman E. (Ed.) The Thyroid and Iodine. European Thyroid Symposium. — Warsaw, 1996.