

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Проф. В. Е. ДАШКЕВИЧ, д-р мед. наук Ю. В. ДАВЫДОВА

THYROID CANCER AND PREGNANCY

V. E. DASHKEVICH, Yu. V. DAVYDOVA

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, Киев, Украина

Представлен обзор данных литературы и свои собственные наблюдения за течением беременности и состоянием плода у женщин, больных раком щитовидной железы. Сделан вывод о необходимости дальнейшей разработки данной проблемы.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, беременность, плод.

The review of the literature data and the original observation of pregnancy course and the state of the fetus in women with thyroid cancer are presented. The authors conclude about the necessity of further research of the problem.

Key words: thyroid cancer, pregnancy, fetus.

В 1986 г. из разрушенного атомного реактора Чернобыльской атомной станции в каскаде выброса радионуклидов было огромное количество радиоактивного йода, что в сочетании с зобной эндемичностью территорий, высокой радиочувствительностью эндокринной системы, специфичностью воздействия изотопов йода привело к резкому увеличению частоты тиреоидной патологии и, главное, к неуклонному росту числа больных раком щитовидной железы (ЩЖ) среди детей и подростков [1].

В прошлом вопрос о беременности и родах при раке ЩЖ не обсуждался. Это связано с тем, что до аварии у детей младше 16 лет рак ЩЖ встречался редко, а у детей в возрасте до 10 лет папиллярный тиреоидный рак вообще не наблюдался. Поэтому сегодня так остро стоит вопрос о сохранении репродуктивного здоровья женщин после комбинированного лечения рака ЩЖ. Проблема взаимосвязи беременности и злокачественного роста не только интересна с позиции обнаружения общепатологических закономерностей, но имеет и важный клинический аспект — когда злокачественная опухоль развивается на фоне уже существующей беременности [2]. Значимость данной проблемы существенно повышается в наши дни, когда, по данным эпидемиологических исследований, отмечается повышение частоты онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста [3]. Как ни редко встречаются злокачественные новообразования у беременных (один случай на тысячу беременностей), все же такая возможность существует [4]. Синхронность беременности и онкопатологии обуславливает возникновение сложной ситуации, когда злокачественный процесс может модифицироваться факторами, обеспечивающими развитие эмбриона, и в свою очередь, как дезинтегратор гомеостаза, могут влиять на эмбриональное развитие [5, 6]. В подобной ситуации практикующие врачи сталкиваются с многими сложными

акушерскими, онкологическими и этическими вопросами, касающимися не только лечения онкопатологии, но и ведения беременности. И самые главные из них — каким образом беременность может повлиять на развитие злокачественной опухоли и как такая сложная клиническая ситуация может сказаться на развитии плода [7]. Клинические данные о влиянии беременности на канцерогенез неоднозначны: есть свидетельства как стимуляции, так и угнетения беременностью развития злокачественной опухоли [8].

Что касается влияния злокачественной опухоли на эмбриогенез, то из клинической практики известно: наличие новообразования во время беременности, как правило, не влияет негативно на развитие эмбриона. В большинстве случаев плод вынашивается нормальным, и после родов ребенок на протяжении длительного периода наблюдения остается здоровым [9]. Однако в ряде случаев зарегистрировано отрицательное воздействие злокачественной опухоли на эмбрион. Имеется информация о повышенной у онкологических больных частоте невынашивания и внутриутробной асфиксии плода, увеличении показателей детской смертности на первом году жизни, зафиксированы случаи развития у детей злокачественных новообразований [10]. Есть данные о трансплацентарной передаче бронхиальной карциномы, лимфосаркомы, меланобластомы от матери плоду. В одном случае лейкоза из ста на фоне беременности у новорожденного выявляется такое же заболевание. Описаны единичные случаи метастазирования опухолей в плод и/или в плаценту, имеются также единичные свидетельства о возникновении у потомства женщин с онкопатологией тех или иных аномалий развития [11].

Экспериментальные исследования, касающиеся влияния злокачественных опухолей на эмбриогенез, немногочисленны. Результаты исследований трансплацентарного метастазирования у мышей

с использованием высокометаболического рака, способного преодолевать гистогематические барьеры, свидетельствуют о проницаемости гематоплацентарного барьера для злокачественных клеток. Клетки опухоли обнаруживали в тканях плаценты и эмбриона, однако развития опухолей у потомства не отмечалось [10,11]. Клинические и экспериментальные данные говорят о возможности как стимулирующего, так и ингибирующего влияния беременности на злокачественный рост. В эксперименте на модели аллогенной беременности показано прогрессирование злокачественного роста под ее влиянием. Однако выраженный стимулирующий эффект подтвержден для ранних сроков беременности, в более поздние сроки злокачественный процесс по меньшей мере не стимулируется [10, 12]. Из возможных механизмов влияния беременности на развитие злокачественной опухоли в эксперименте четко доказана роль хорионического гонадотропина, что может быть использовано для разработки новых методов лечения беременных женщин с онкологическими заболеваниями [13].

Экспериментальные данные о негативном влиянии злокачественной опухоли на развитие эмбриона несомненно могут найти отражение в тактике ведения беременных с онкопатологией. В случае развития злокачественного новообразования на ранних сроках беременности повышается риск возникновения у ребенка тех или иных нарушений развития. В случае образования опухоли в поздние сроки беременности повышается вероятность рождения здорового потомства без прогрессирования у большой злокачественного процесса [14].

Рак ЩЖ составляет 1–1,5% всех злокачественных новообразований. В последние годы отмечается тенденция к росту распространенности этого заболевания [13, 15, 16]. Перед тем как разрабатывать подходы к возможности реализации репродуктивной функции больных раком ЩЖ, следует тщательно изучить особенности туморогенеза и возможные осложнения гестации на течение опухолевого процесса [17].

Аденокарцинома — это злокачественное моноклональное новообразование ЩЖ, которое характеризуется инвазивным автономным ростом с прогрессирующим делением клеток и метастазированием, берет начало либо из фолликулярного эпителия, либо из парафолликулярных С-клеток [18]. Папиллярные аденокарциномы составляют 40–70% всех типов рака ЩЖ. Фолликулярный рак занимает второе место по частоте после папиллярного, на его долю приходится от 10 до 40%. Он чаще обнаруживается в йоддефицитных регионах и имеет более неблагоприятный прогноз [13, 19]. Существуют определенные особенности развития и своеобразные законы метастазирования рака ЩЖ [17, 20, 21]. С одной стороны, частота выявления рака ЩЖ связана с внедрением в практику ряда современных методов обследования больных; с другой — имеются

данные о возрастании заболеваемости раком ЩЖ, особенно у детей [1, 22].

Основная цель изучения новообразований ЩЖ состоит в исследовании этиологической и патогенетической основы туморогенеза [12]. В этой связи широко изучается влияние факторов внешней среды на ЩЖ и получены данные о взаимосвязи йодного дефицита и ионизирующей радиации с молекулярными изменениями в ткани железы. Отмечается связь между увеличением заболеваемости и неблагоприятными экологическими факторами. У людей, подвергшихся радиационному воздействию, чаще выявляется патология ЩЖ, в том числе опухоли [12, 23]. Роль внешнего и внутреннего облучения железы в генезе новообразований этого органа подтверждена многими исследованиями. Следует отметить, что эффект лучевого воздействия более выражен у детей и подростков, у которых ЩЖ более восприимчива к облучению [24].

Формирование новообразования ЩЖ представляет собой многоступенчатый комплексный процесс [25]. Общим для формирования опухолей любого органа является нарушение механизмов нормальной клеточной пролиферации, что связано с изменениями в регуляторных процессах обычного клеточного цикла. Так, для любой опухоли характерна повышенная экспрессия онкогенов семейства *ras*, извращение обычной супрессорной функции генов-супрессоров роста опухоли, а также накопление ряда протеогликанов, негативно влияющих на процессы пролиферации [21, 26]. Однако, несмотря на то что данные изменения в целом аналогичны для любой опухоли, существуют некоторые характерные особенности, связанные с морфологическим типом опухоли, степенью ее дифференцировки, а также со средовыми условиями [10, 20]. Наличие таких особенностей и делает исследование роли молекулярных агентов в тироидном канцерогенезе весьма перспективным и представляет значительный интерес.

На сегодняшний день при изучении молекулярно-генетических изменений в ткани ЩЖ широко применяются методы иммуногистохимии и иммуноцитохимии [11]. Эти методы основаны на способности антител связываться со строго определенными антигенами, против которых они выработались, и позволяют не только определить наличие в ткани определенного антигена, но и оценить его локализацию (в ядре, цитоплазме, на цитоплазматической мембране, в межклеточном матриксе). Анализ генетических нарушений проводится на основе полимеразной цепной реакции амплификации ДНК и ее модификаций, позволяющих выявить структурные и функциональные изменения генов (точечные мутации, амплификация гена и др.).

В наших исследованиях [27, 28] было отмечено, что у женщин после комбинированного лечения рака ЩЖ при иммуногистохимическом исследовании эстрогеновых (ER) и прогестероновых

рецепторов (PR) экспрессия ER выявляется в умеренной и выраженной степени в цитоплазме синцитиотрофобласта и цитотрофобласта. В ядерных структурах синцитиотрофобласта и цитотрофобласта экспрессия ER выявлялась в умеренной и слабой степени. Ни в одной из описанных выше структур не выявлена экспрессия PR. Такое снижение экспрессии PR и повышение экспрессии ER в ворсинах плацент женщин после комбинированного лечения рака ШЖ свидетельствует о длительно существующем снижении прогестеронового влияния, что обуславливает высокую частоту угрозы прерывания беременности. Полученные результаты позволяют обосновать необходимость проведения длительной заместительной терапии прогестинами с целью профилактики невынашивания и формирования плацентарной дисфункции.

При иммуногистохимическом исследовании ядерного антигена клеточной пролиферации (PCNA) в ядерных структурах синцитиотрофобласта, цитотрофобласта, стромальных элементов и эндотелия сосудов во всех случаях обнаружена его выраженная экспрессия. Высокий уровень PCNA у беременных с предшествующей онкологической патологией, которые подверглись не только хирургическому, но и радиологическому лечению, может косвенно свидетельствовать о наличии значительного уровня воздействия повреждающих факторов на протяжении всей беременности и напряженности функционирования систем защиты клетки от повреждений ее ДНК, т. е. о высоком уровне повреждений и репаративных процессов в клетке [27, 28].

С другой стороны, используя показатели пролиферативной способности клеток синцитиотрофобласта, цитотрофобласта, можно заключить, что такой высокий уровень репаративных процессов в плацентарных тканях свидетельствует о наличии патологии (в данном случае плацентарной недостаточности) с высокой степенью компенсации. Усиление пролиферативной активности цитотрофобласта в маточно-плацентарной области является компенсаторным механизмом, в результате которого ускоренно формируются маточно-плацентарные артерии и увеличивается приток материнской крови в межворсинчатое пространство плаценты, а также наблюдается ускорение метаболизма вследствие ускоренной васкуляризации ворсин в период ранней гестации [27, 29].

При иммуногистохимическом исследовании канцерэмбрионального антигена (СЕА) нами обнаружено наличие его экспрессии в 25% случаев в цитоплазме стромальных клеточных элементов, фибробластах, клетках Кашенко — Гофбауэра (в контроле экспрессия СЕА не обнаружена). При физиологической беременности экспрессия СЕА выражена с малых сроков беременности в определенных популяциях гигантских клеток трофобласта и отсутствует к концу беременности. Данный антиген считается необходимым

для успешного развития беременности, так как защищает полуаллотипный плод от материнской иммунной системы.

Необходимо отметить, что механизмы инвазии плацентарных тканей в матку и инвазии раковых клеток практически одинаковы. Последовательность клеточных механизмов и превращений на этапе ранней гестации используется раковыми клетками для инвазии и распространения в организме человека. И для имплантации и для канцерогенеза характерен ангиоматоз, в который включаются эндотелиальные клетки, помогающие пожирать окружающий матрикс, мигрировать вглубь миометрия, образовывать новые кровеносные сосуды [29, 30]. Нарушения именно этого этапа развития беременности (аппозиция, адгезия плодного яйца) приводят к формированию в будущем различных осложнений беременности. Особенно это касается угрозы прерывания беременности, преэклампсии, плацентарной недостаточности.

У женщин после комбинированного лечения рака ШЖ имеет место нарушение механизмов иммунологической защиты [12]. В таком случае экспрессия СЕА, выявленная в плаценте при доношенной гестации может быть объяснена попаданием данного антигена к плоду от матери на этапе, когда плодное яйцо непосредственно использует для своего развития продукты жизнедеятельности материнского организма (гистиотрофический этап), до того, как два этих организма разделяются плацентой и оболочками.

Все полученные данные были использованы для разработки целенаправленной медикаментозной терапии препаратами комплексного действия в период второй волны цитотрофобластической инвазии (14–16 недель) и периодического повторения курсов лечения.

На ростовую активность тиреоидных клеток влияют следующие факторы: тиреотропный гормон и его рецептор; факторы роста, интерлейкины; йод; онкогены и онкопротеины; гены-супрессоры опухолевого роста, другие факторы, участвующие в тиреоидном канцерогенезе.

Особую настороженность вызывает рост частоты злокачественных опухолей ШЖ, учитывая то, что каждый третий пациент находится в активном фертильном возрасте, а тиреоидная патология у женщин встречается во много раз чаще, чем у мужчин. Если, по данным Н. В. Гульчий с соавт. [20], в период 1987–1991 гг. тиреоидная карцинома была диагностирована у 4,73% больных моложе 30 лет, то в 1992–1996 гг. — у 10,48%.

В настоящее время общепризнанным является следующий протокол лечения рака ШЖ (комбинированное лечение): экстирпация ШЖ или различные варианты расширенной тиреоидэктомии, лучевое (радиойодтерапия) и гормональное воздействие (в послеоперационном периоде применяются супрессивные дозы экзогенного тироксина). Применение подобной терапии позволило добиться высоких показателей выживаемости, снижения

риска рецидивирования заболевания, улучшения качества жизни женщин [13, 15, 16].

Данные, посвященные некоторым аспектам сочетания тиреоидного рака и беременности, достаточно противоречивы, более того, небольшое число наблюдений не дает возможности выделить основные тенденции, риск развития осложнений. Так, Е. А. Валдина [15] приводит опыт лечения 24 женщин с опухолью ЩЖ. Основываясь на анализе клинико-гистологических данных, она пришла к выводу, что при недифференцированном раке и при его поздних стадиях беременность следует прервать. С. С. Слесаренко с соавт. [31] представили результаты выполнения радикальных операций у 7 беременных женщин по поводу рака ЩЖ. По их мнению, дифференцированный рак не является показанием для прерывания беременности. Методом выбора становится радикальная операция с последующей терапией левотироксином в индивидуальных дозировках и сохранение беременности. С. Ehrenheim et al. [11] обобщили данные о возможном генетическом риске для потомства у 408 женщин после терапии радиойодом. В среднем у детей, родившихся от матерей, подвергшихся такому лечению, риск наследственных заболеваний составил 13%, а уровень генетически обусловленных болезней — 1,8%, в дальнейшем в данной когорте отмечено некоторое увеличение частоты нейродермитов, полиаллергий. С. Alexander, R. Izquierdo [18] считают, что радиойодтерапия в дозах до 250 мКю не связана с отдаленным риском развития бесплодия, но настаивают на тщательной контрацепции в течение 1 года после ее проведения.

По мнению И. И. Дедова [13], категорическое запрещение беременности женщинам после комбинированного лечения рака ЩЖ, равно как и недостаточно взвешенное решение о ее пролонгировании, может привести к нежелательным последствиям: развитию стрессовой ситуации, неврозам, депрессии, конфликтам в семье, неблагоприятному течению онкологического процесса.

Имеет значение потенциально возможное осложнение после радикального оперативного вмешательства на ЩЖ — постоперационный гипопаратиреоз, который может развиться за счет нарушения кровоснабжения околотитовидных желез, рубцевания, нарушения иннервации, дисбаланса в системе паратгормон — кальцитонин [15, 16, 18].

По данным авторов, наибольший риск гипопаратиреоза выявляется после вынужденной тиреоидэктомии при раке ЩЖ (13–50%). Беременность способствует активному проявлению гипопаратиреоза, а также может провоцировать «скрытую» недостаточность паращитовидных желез, в связи с чем авторы рекомендуют активно выявлять жалобы, которые могут свидетельствовать об этом, а также обследовать беременных с тиреоидэктомией для определения содержания кальция и фосфора в крови, а в комплекс лечеб-

но-профилактических мер вводить препараты кальция и витамины группы D.

Хотя ряд исследователей не отмечали изменений гонадотропной функции гипофиза у женщин после комбинированного лечения рака ЩЖ, в литературе представлены исследования, свидетельствующие о том, что лечение дифференцированного рака ЩЖ с использованием I^{131} может приводить к нарушениям функции яичников, способствуя сокращению продолжительности фертильной жизни и приближая естественную менопаузу. Менопаузальный возраст женщин с раком, получивших I^{131} и супрессивную терапию тироксином, был меньше, чем у пациенток с зобом, получавших только терапию тироксином. Очевидно, иррадиация I^{131} на яичники может вносить вклад в процесс фолликулярной атрезии, стимулируя таким образом раннюю менопаузу [8].

В. Е. Дашкевич с соавт. [1, 28] сообщают об успешном завершении беременности у 160 женщин после комбинированного лечения рака ЩЖ. При анализе течения беременности было установлено, что у таких беременных намного чаще, чем в популяции, отмечались осложнения течения беременности — угроза прерывания, анемия, преэклампсия.

В родах самыми частыми осложнениями были дистресс плода, слабость родовой деятельности, несвоевременное излитие вод, что обусловило повышенную частоту акушерских пособий и операций. Отмечена высокая частота патологической кровопотери. Перинатальных потерь не было, в состоянии умеренной асфиксии родилось 5,6% детей, не было случаев рождения детей с врожденной и наследственной патологией. Период ранней неонатальной адаптации новорожденных осложнился частыми проявлениями гастроинтестинального синдрома, токсикоаллергического синдрома, конъюгационной желтухой, синдромом угнетения.

Таким образом, анализ литературных данных позволяет сделать следующие выводы: в последнее время наблюдается отчетливая тенденция к росту частоты тиреоидной патологии, требующей хирургического лечения от частичного удаления пораженной ткани ЩЖ до полного ее удаления. Данные, полученные учеными разных стран, по изучению особенностей этиологии, патогенеза, патофизиологии злокачественных опухолей ЩЖ, позволяют реализовать репродуктивную функцию у таких больных без ухудшения прогноза заболевания. Тщательное следование протоколу лечения рака ЩЖ позволяет значительно улучшить качество жизни женщин репродуктивного возраста, при условии соблюдения критериев излеченности планировать беременность и достичь успешного ее завершения. Поддержание адекватного тиреоидного гомеостаза является необходимым условием нормального функционирования женской репродуктивной системы, наступления и вынашивания беременности, рождения здорового потомства.

Наличие экстратиреоидных респонс-систем в женском организме, позволяющих осуществлять конверсию Т4-Т3, присутствие ферментативной системы в плаценте, позволяющей вовлечь в метаболизм материнские тиронины, делают возможным поддержание тиреоидного гомеостаза на уровне физиологических требований

организма при условии адекватного замещения тироксином. Приобретает особую актуальность разработка последовательной системы обследования и лечения женщин, получивших комбинированное лечение по поводу рака ЩЖ, с целью профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

Литература

1. Дифференцированный рак щитовидной железы: беременность и роды / Е. В. Эпштейн, В. Е. Дашкевич, В. А. Олейник и др. // Здоровье женщины.— 2004.— № 3.— С. 63–67.
2. *Lin J. D.* Outcome after treatment for papillary thyroid cancer // *Head Neck*.— 2001.— № 23 (2).— P. 140–146.
3. *Miller R. W.* Special susceptibility of the child to certain radiation-induced cancers // *Environmental Health Perspectives*.— 1995.— № 103 (Suppl 6).— P. 41–44.
4. *Morris P. C.* Thyroid cancer complicating pregnancy // *Obstetrics & Gynecol. Clin. of N. Am.*— 1998.— № 25 (2).— P. 401–405.
5. *Rosen I.* Pregnancy as a predisposing factor in thyroid neoplasia // *Arch. Surg.*— 1996.— № 121 (11).— P. 1287–1290.
6. Outcome of pregnancy in women with thyroid carcinoma / *M. Schlumberger, F. De Vathaire., C. Ceccarelli et al.* // *J. of Endocrin. Invest.*— 1995.— № 18 (2).— P. 150–151.
7. *Smith M. B.* Thyroid cancer in pregnant women: diagnostic and therapeutic management // *Thyroid*.— 1994.— Vol.4.— P. 433–435.
8. *Randolph G. W.* Papillary carcinoma of the thyroid: extent of thyroidectomy // *Arch. Otolaryng. Head Neck Surg.*— 2001.— № 127 (4).— P. 462–463.
9. Thyroid cancer and pregnancy (literature review and a case report) / *E. Mathieu, P. Dufour, D. Vinatier et al.* // *Contracept., Ferti., Sex.*— 1997.— № 25 (9).— P. 681–687.
10. *Dottorini M. E.* Genetic risk assessment after iodine-131 exposure: an opportunity and obligation for nuclear medicine [editorial; comment] // *J. of Nuc. Med.*— 1996.— № 37 (4).— P. 612–615.
11. Genetic risk after high dose radioiodine therapy with regard to gonadal dose / *C. Ehrenheim, C. Hauswirth, J. Fitschen et al.* // *Nuk. med.*— 1997.— № 36 (5).— P. 157–166.
12. *Falkenberry S. S.* Cancer in pregnancy // *Surg. Onc. Clin. of N. Am.*— 1998.— № 7 (2).— P. 375–397.
13. *Дедов И. И.* Болезни органов эндокринной системы.— М.: Медицина.— 2000.— 557 с.
14. *Inskip P. D.* Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer // *Med. Pediatr. Oncol.*— 2001.— № 36 (5).— P. 568–573.
15. *Валдина Е. А.* Заболевания щитовидной железы.— М., 1993.— 223 с.
16. *Браверман Л. И.* Болезни щитовидной железы.— М., 2000.— 417 с.
17. *Тронько Н. Д., Богданова Т. И.* Современные представления о канцерогенезе щитовидной железы // *Журн. АМН Украины*.— 1999.— Т. 5, № 3.— С. 503–515.
18. *Alexander C., Izquierdo R.* Diagnosis and Management of thyroid cancer // *Canc. Control*.— 1995.— № 2.— P. 128–134.
19. *Asteris G. T., de Groot L. J.* Thyroid cancer: relationship to radiation exposure and to pregnancy // *J. Reprod. Med.*— 1996.— № 17 (4).— P. 209–216.
20. *Гульчий Н. В.* Общие тенденции патоморфоза хирургических заболеваний щитовидной железы после Чернобыльской катастрофы // *Врач. дело*.— 1998.— № 1.— С. 27–31.
21. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы / *И. И. Дедов, Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина и др.* // *Пробл. эндокринолог.*— 2000.— Т. 46, № 2.— С. 22–30.
22. *Tronko M., Bogdanova T., Komissarenko I.* Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics // *Cancer*.— 1999.— Т. 86, № 1.— P. 149–156.
23. *Glinoe D.* Thyroid nodule and cancer in pregnant // *Ann. de Endocrinol.*— 1997.— № 58 (3).— P. 263–267.
24. *Mazzaferrri E., Kloos R.* Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer // *J. Clin. Endocr. Metab.*— 2001.— Vol. 86, № 4.— P. 1447–1463.
25. *Bidey S. P., Hill D. J., Eggo M. C.* Growth factors and goitrogenesis // *J. of Endocrinol.*— 1999.— Vol. 160, № 3.— P. 321–332.
26. *Clark O. H., Duh Q.-Y.* Thyroid cancer. In *The thyroid gland* / Ed. A. Monte Greer.— N. Y.: Raven Press, 1990.— P. 537–572.
27. *Давидова Ю. В.* Імуногістохімічні особливості структур плацентарного бар'єру у жінок після комбінованого лікування раку щитовидної залози // *ПАГ*.— 2005.— № 3.— С. 123–126.
28. *Дашкевич В. Е., Давыдова Ю. В.* Современные аспекты гормонального обеспечения физиологической беременности // *Здоровье женщины*.— 2004.— № 2.— С. 17–19.
29. *Rosen I.* Pregnancy as a predisposing factor in thyroid neoplasia // *Arch. Surg.*— 1996.— № 121 (11).— P. 1287–1290.
30. *Morris P. C.* Thyroid cancer complicating pregnancy // *Obstetrics & Gynecol. Clin. of N. Am.*— 1998.— № 25 (2).— P. 401–405.
31. Диагностика и лечение узловых образований щитовидной железы у беременных / *С. С. Слесаренко, Н. Н. Шаповалова, В. Г. Палиашвили и др.* // *Хирургия эндокринных желез*.— СПб., 1995.— С. 176–178.

Поступила 10.07.2006