43. *Volpe R.* // Pathol. Annu. — 1978. — Vol. 13. — P. 390—413.
44. *Volpe R.* // Hum. Pathol. — 1978. — P. 924.
45. *Volpe R.* // Thyroid. — 1993. — Vol. 3. — P. 253—255.
46. *Weetman A. P., Smallridge R. C., Nutman T. B., Burman K. D.* // J. Clin. Lab. Immunol. — 1987. — Vol. 23. — P. 1—6.
47. *Weiss B. M., Hepburn M. J., Mong D. P.* // Sth. Med. J. (Bgham, Ala.). — 2000. — Vol. 93, N 9. — P. 929.
48. *Yamada T., Sato A., Aizawa T.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 577—579.
49. *Yamamoto M., Saito S., Kaise K., Kaise N.* // Tohoku J. Exp. Med. — 1979. — Vol. 127. — P. 85—95.
50. *Yamamoto M., Saito S., Sakurada T.* et al. // Clin. Endocrinol. — 1987. — Vol. 27 — P. 339—344.
51. *Yamamoto M., Saito S., Sakurada T.* et al. // Endocr. J. — 1988. — Vol. 35. — P. 833—839.
52. *Zacharia T., Perumpallichiria J.* et al. // J. Clin. Ultrasound. — 2002. — Vol. 30, N 7. — P. 442—444.

Поступила 03.05.05

© Л. И. ДАНИЛОВА, В. В. ВАЛУЕВИЧ, 2006

УДК 616.441-085.849:546.15

Л. И. Данилова, В. В. Валуевич

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Л. И. Данилова) Белорусской медицинской академии последипломного образования, Минск

Существует 3 альтернативных метода лечения доброкачественных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), протекающих с синдромом тиреотоксикоза: медикаментозный, хирургический и радиойодтерапия (РИТ). Вместе с тем имеются некоторые особенности в подходах к лечению аутоиммунного и неиммунного гипертиреоза. Доказана паллиативность тиреостатической терапии при функциональной автономии (ФА) [26], в то время как при болезни Грейвса—Базедова (БГБ) с помощью тиреостатиков удается достигнуть ремиссии заболевания у 35—50% пациентов, которая у 30—40% больных сохраняется более 10 лет [69]. Оперативное лечение в настоящее время из-за высокой стоимости и возможных осложнений (парез возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоз) используется в мире все реже [22]. Наиболее перспективный метод лечения синдрома гипертиреоза, особенно при ФА, — РИТ [42]. В США этот метод является терапией первого выбора при БГБ [43], в то время как в ФРГ и Японии сначала применяют тиростатические препараты в течение 6—12 мес и лишь в случае рецидива заболевания используют РИТ [44].

Первые результаты лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом были опубликованы двумя группами американских исследователей (S. Hertz, A. Roberts и J. G. Hamilton, J. H. Lawrence) в 1942 г. [27, 29]. Несмотря на то что прошло уже более 60 лет с начала применения РИТ, метод продолжает завоевывать прочные позиции, став неотъемлемой частью современных международных протоколов лечения как злокачественных, так и доброкачественных заболеваний ЩЖ.

Принцип РИТ основан на уникальной способности ЩЖ захватывать из кровотока ^{131}I, принимаемый пациентом per os в виде капсулы (или жидкости) и быстро всасывающийся в желудке (90% в первые 60 мин). Изотоп ^{131}I имеет короткий период полураспада (8,04 сут) с выделением β-частиц, проникающая способность которых составляет 0,5—2 мм, и γ-лучей. Терапевтический эффект обусловлен именно β-излучением, на долю которого приходится более 95% энергии, возникающей при распаде [15, 71].

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние десятилетия в Европе и США, показали широкое распространение синдрома гипертиреоза в мире. Крупнейшее в Европе 20-летнее Викгемское исследование (Whickham survey) обнаружило манифестный тиреотоксикоз у 2% взрослых женщин. Распространенность данного заболевания у женщин была в 10 раз выше, чем у мужчин [63]. По данным этого исследования, умеренно супрессированный уровень ТТГ при отсутствии каких-либо симптомов наблюдался у 2—3% всей когорты обследованных [66]. Фрамингемское кардиологическое исследование (Framingham Heart Study) выявило уровень ТТГ ниже нормы у 3,9% пациентов в возрасте 60 лет, при этом половина из них принимала препараты тиреоидных гормонов; частота манифестного тиреотоксикоза среди обследованных составила только 0,2% [57]. По данным 3-го национального исследования (Third National Health and Nutrition Survey), проведенного в США в 1988—1994 гг., манифестный тиреотоксикоз наблюдался у 0,5% взрослой популяции в возрасте от 12 до 80 лет, в то время как субклинический — в 0,8% случаев [30].

Обращает на себя внимание, что этиология тиреотоксикоза в разных странах различна. Если в странах, свободных от йодного дефицита (США, Япония), в структуре синдрома тиреотоксикоза до 95% составляет аутоиммунный (БГБ), то в странах с йодным дефицитом, к которым, по данным ВОЗ, наряду с большинством стран Европы относится и Республика Беларусь (табл. 1), основной причиной гипертиреоза в старших возрастных группах является неиммунный тиреотоксикоз (ФА ЩЖ). Относительная доля неиммунного тиреотоксикоза, по данным немецких исследователей, доходит в эндемичных районах до 60% [9].

J. Diez проанализировал структуру гипертиреоза в зависимости от этиологии у 313 пациентов (246 женщин и 67 мужчин) в возрасте старше 55 лет, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении больницы La Paz (Мадрид; табл. 2) [21]. Манифестный гипертиреоз наблюдался в 53,4% случаев, а субклинический — в 46,6%.

Таблица 1

Европейские страны с йодным дефицитом (WHO, UNICEF и ICCIDD, 1999) [70]

Западная и Центральная Европа	Восточная Европа, СНГ, страны Балтии
Албания	Азербайджан
Бельгия	Армения
Болгария	Белоруссия
Босния и Герцеговина	Грузия
Венгрия	Казахстан
Германия	Киргизия
Греция	Литва
Испания	Молдавия
Италия	Российская Федерация
Люксембург	Таджикистан
Македония	Туркмения
Польша	Узбекистан
Португалия	Украина
Румыния	Эстония
Сербия	
Словения	
Турция	
Хорватия	

Несмотря на то что впервые РИТ применили в середине прошлого столетия, некоторые вопросы до сих пор остаются предметом активных дискуссий [36, 41, 43]:

— доза ^{131}I должна быть фиксированной или расчетной;

— если расчетной, то какова должна быть доза, поглощенная ЩЖ;

— какова цель РИТ при БГБ;

— какие факторы, включая прием тиростатиков, влияют на результаты РИТ;

— является ли РИТ приемлемой при БГБ с аутоиммунной офтальмопатией (АИО).

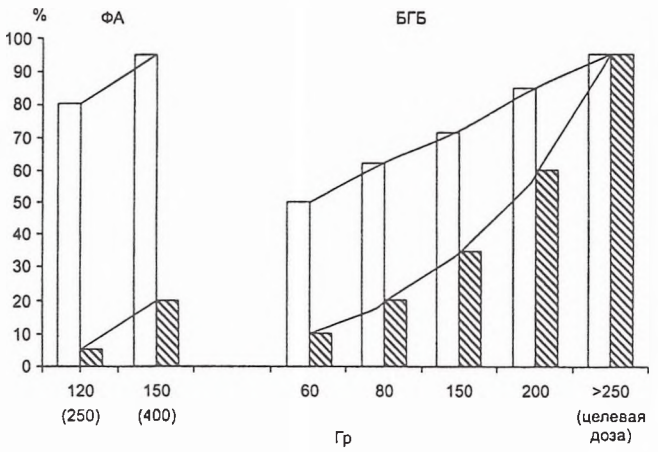
Отвечая на поставленные вопросы, надо отметить, что методика проведения РИТ отличается не только в разных странах, но и в разных клиниках одной и той же страны [35]. Среди специалистов есть сторонники как фиксированных (стандартных) доз [6], так и индивидуально рассчитанных для каждого пациента [18, 39].

Простота дозирования ^{131}I привела к широкому распространению первого варианта его назначения, особенно в англоязычных странах. Многие авторы предлагают фиксированные активности ^{131}I в МБк — 200, 400, 600 и 800 [25, 38] или в мКи — 5, 10, 15 и 20 (1 мКи = 37 МБк) [17, 51, 59]. Недостатком этого варианта является назначение пациенту слишком малых активностей или необоснованно больших, что приводит к высокой частоте рецидивов в первом случае и к повышенной лучевой нагрузке — во втором. В ФРГ РИТ без предварительной оценки захвата ^{131}I ЩЖ запрещена действующим законодательством в области радиационной защиты [53].

Таблица 2

Этиологическая структура гипертиреоза

Этиология	Частота, %
Функциональная автономия	59,1
Болезнь Грейвса—Базедова	21,4
Ятрогенный тиреотоксикоз	16,3
Йодиндуцированный тиреотоксикоз	1,2
Подострый тиреоидит	1,0
Безболевой тиреоидит	0,3
ТТГ-секретирующая аденома гипофиза	0,6
Этиология неизвестна	3,8



Соотношение между успешным результатом и частотой гипотиреоза при РИТ аутоиммунного и неиммунного гипертиреоза.

Светлые столбики — успешный результат, заштрихованные — частота гипотиреоза.

Большинство европейских исследователей, особенно в немецкоговорящих странах, являются сторонниками расчетных дозиметрических методов [49, 50, 55, 58]. M. Reinhardt и соавт. проанализировали эффективность РИТ у 224 пациентов с БГБ и объемом ЩЖ до 130 мл в зависимости от реально поглощенной дозы [51]. Применяемые активности ^{131}I, рассчитанные по формуле Маринелли для достижения целевой дозы 150, 200 и 300 Гр, составили 185—2220 МБк. Оценку результатов проводили через 15 ± 9 мес. Выявлена значимая зависимость результатов РИТ от дозы изотопа: частота гипотиреоза увеличивалась с 27,4 до 67,7% при использовании дозы от 150 до 400 Гр соответственно. Объем ЩЖ до РИТ оказался предиктором ее результатов. Авторы полагают, что целевая доза 250 Гр является необходимой для достижения гипотиреоза в течение одного года после РИТ БГБ с объемом ЩЖ до 40 мл, причем пациенты с большим объемом ЩЖ нуждаются в более высоких целевых дозах ^{131}I.

Для РИТ доброкачественных заболеваний ЩЖ используются 2 дозовые концепции: функционально-оптимизированная и аблативная. H. Schicha и M. Dietlein, анализируя оригинальные работы европейских авторов, пришли к выводу, что если при РИТ ФА можно достигнуть хороших результатов лечения при низкой частоте гипотиреоза (функционально-оптимизированная концепция), то при терапии БГБ успеху лечения сопутствует высокая частота гипотиреоза (аблативная концепция) (см. рисунок) [58].

Таким образом, функционально-оптимизированная концепция применима для лечения ФА ЩЖ, в то время как аблативная концепция используется для РИТ БГБ. В некоторых случаях БГБ с низким риском рецидива рекомендуется следо-

Таблица 3

Дозовые концепции лечения мультифокальной и диссеминированной ФА

Целевая доза, Гр	Захват ^{99m}Tc в супрессионных условиях, %	
	S. Dunkelmann и соавт. [24]	M. J. Reinhardt и соавт. [52]
150	< 3	1,5—2,5
200	3—6	2,5—3,5
250	6—12	3,5—4,5
300	> 12	> 4,5

вать функционально-оптимизированной концепции с целевой дозой 150 Гр [20]

S. Dunkelmann и соавт., а также M. Reinhardt и соавт. предлагают для лечения мультифокальной и диссеминированной ФА использовать довольно высокие дозовые режимы (150, 200, 250 и 300 Гр) с учетом исходного захвата ^{99m}Tc в супрессивных условиях (табл. 3) [24, 52]. При этом рецидив гипертиреоза наблюдался у 8,5% [24] и 1,1 % [52] больных, а частоту гипотиреоза удалось снизить до 0,9—1%.

K. Ikekubo и соавт. изучали применение РИТ при БГБ в Японии. С этой целью были разосланы анкеты в 1246 клиник, из которых 1097 (88%) ответили на вопросы анкеты. Было установлено, что РИТ БГБ проводится в 121 клинике из всех опрошенных, причем в течение 1998—2001 гг. наблюдалось ежегодное увеличение числа проведенных РИТ пациентам с БГБ — с 1740 до 2484 за весь период наблюдения [33].

Показаниями к лечению ^{131}I были побочные эффекты тиростатической терапии, рецидивы гипертиреоза после оперативного лечения или РИТ, длительное применение тиреостатических препаратов. До 93% респондентов применяемую дозу изотопа рассчитывали на основе захвата ^{131}I и объема ЩЖ, 48% опрошенных рассчитывали также поглощенную дозу, определяя эффективный период полувыведения. Тиреостатическую терапию до РИТ применяли 70% респондентов, после РИТ — 34%. Пациентам назначали диету с низким содержанием йода в течение 1 нед (46%) или 2 нед (47%) до РИТ.

H. Jonsson и S. Mattsson, анализируя протоколы проведения РИТ у 187 пациентов с БГБ, обнаружили, что во многих клиниках Швеции применяемая доза ^{131}I далека от оптимальной и часто необоснованно высока, а это не только приводит к повышенной лучевой нагрузке на пациента и окружающих, но и удлиняет сроки госпитализации, тем самым увеличивая стоимость лечения [35]. Авторы призывают к расчету индивидуальной терапевтической дозы ^{131}I с использованием радиойодтеста.

Изучая риск рецидива БГБ на фоне тиреостатической терапии (табл. 4), исследователи пришли к выводу, что около 60—70% больных БГБ имеют высокий риск (> 70%) и только 10—20% — низкий риск (< 30%) рецидива [5, 19, 47, 67].

Риск рецидива после завершения медикаментозной терапии ФА составляет 80—90% [54]. M. Dietlein и H. Schicha считают, что РИТ может применяться для лечения гипертиреоза в 90% случаев, рекомендуя этот метод лечения в качестве терапии первого выбора у больных БГБ, имеющих высокий риск рецидива [19].

Исследователи продолжают искать новые пути оптимизации методики проведения РИТ и предикторы ее эффективности. Некоторые авторы назначают для повышения эффективности РИТ при ФА рекомбинантный человеческий ТТГ, однократное введение которого в низкой дозе (0,01—0,03 мг) повышает максимальный захват ^{131}I ЩЖ за 24 ч в 2 раза, тем самым увеличивая поглощенную дозу [32]. В результате применения рекомбинантного человеческого ТТГ в дозах 0,3 и 0,9 мг на фоне приема 30 мКи (1110 МБк) ^{131}I у 16 пациентов с мультифокальной ФА и с многоузловым нетоксическим зобом, имеющих симптомы компрессии, D. Duick и H. Baskin наблюдали уменьшение объема ЩЖ на 30—40% в течение 3—7 мес [23]. L. Kapucu и соавт. рекомендуют накануне РИТ принимать диуретики (фуросемид 40 мг в день в течение 5 сут), которые более эффективны для повышения захвата ^{131}I, чем 2-недельная низкойодная диета [37]. M. Walter и соавт., вопреки существующему мнению, обнаружили обратную корреляционную зависимость между захватом ^{131}I ЩЖ и эффективностью РИТ [68]. При анализе результатов лечения 229 пациентов с ФА и БГБ через 18 мес после РИТ они наблюдали более высокую частоту успешных результатов у лиц с низким захватом ^{131}I (92%) по сравнению с лицами, имевшими высокий захват ^{131}I (57%).

В литературе опубликованы противоречивые данные о влиянии тиреостатиков на результаты РИТ. Одни авторы считают, что тиреостатические препараты оказывают радиопротекторное действие и ухудшают терапевтический эффект РИТ при БГБ, снижая поглощенную дозу ^{131}I [54, 56, 64]. Это происходит вследствие влияния тиреостатиков на биокинетику йода за счет снижения эффективного периода полувыведения и максимального захвата изотопа ЩЖ [44]. D. Moka и соавт. предлагают нивелировать радиопротекторный эффект тиреостатиков приемом неактивного ^{127}I в течение 2—3 дней после РИТ [48]. Другие специалисты не обнаружили влияния сопутствующей тиреостатической терапии на результаты РИТ при БГБ, в то время как при ФА наблюдали негативное действие [40]. Многие исследователи считают, что тиреостатики не ухудшают эффект РИТ, если их отменяют за 2 сут [65], 4 сут [7] или 6 сут [17] до РИТ. Это касается карбимазола или метимазола, а также β-блокаторов

Таблица 4

Риск рецидива БГБ при использовании тиреостатической терапии

Фактор риска	Частота рецидива, %
Возраст < 40 лет	70
Мужской пол	75—80
Объем ЩЖ > 40 мл	75
Наличие АИО	70
АТ к рТТГ, Е/л:	
перед лечением > 10	85
во время лечения > 5	85
во время лечения > 10	98

[17], но так как пропилтиоурацил обладает пролонгированным радиопротекторным действием, отменять его следует за 2 нед до РИТ [28, 34, 64].

Вопрос о связи АИО при БГБ с РИТ не менее дискутабелен [13, 46], поскольку АИО может развиваться как до появления симптомов гипертиреоза, так и после проведения РИТ [44]. V. Stridama и L. DeGroot, изучая результаты лечения 537 пациентов с гипертиреозом, не обнаружили существенной разницы ни в частоте возникновения АИО после тиреостатической терапии (7%), тиреоидэктомии (7%) или РИТ (5%), ни в частоте прогрессирования имевшейся до лечения АИО, которая хотя и была выше, но не зависела от вида проведенного лечения — 19, 19 и 23% соответственно [60]. Иного мнения придерживаются L. Tallstedt и соавт., сообщившие, что частота возникновения или прогрессирования АИО при БГБ сопоставима после тиреостатической терапии (10%) или тиреоидэктомии (16%), но значительно выше после РИТ (33%) [61]. Y. Abe и соавт. после РИТ наблюдали прогрессирование АИО только у 7 (10%) пациентов, улучшение течения — у 2 (3%) и отсутствие изменений — у 58 (87%) из 67 больных БГБ [4]. В то же время P. Manso и соавт. не обнаружили ухудшения течения АИО ни у одного из 22 пациентов с БГБ, получивших лечение ^{131}I [45]. L. Bartalena и соавт. в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании выявили у 23 из 150 больных БГБ после РИТ прогрессирование АИО, которое носило транзиторный характер у 15 и постоянный — у 8 [11]. Однако у больных, которым РИТ проводилась на фоне глюкокортикоидной терапии, не только не наблюдалось активации процессов органоспецифической аутоагрессии, но и в большинстве случаев улучшалось течение АИО.

Учеными идентифицированы факторы риска прогрессирования и обострения АИО после РИТ: наличие АИО до проведения РИТ [11], курение [12], высокий уровень антител к рТТГ [37], высокий уровень тироидных гормонов до лечения [61], своевременно не диагностированный гипотиреоз после РИТ [62].

L. Bartalena и соавт. после РИТ обнаружили утяжеление АИО у 17 (24%) из 72 больных и ее развитие только у 6 (8%) из 78 больных БГБ. Что касается курящих, то у них риск прогрессирования АИО выше (23%), чем у некурящих (6%) [12].

Специалисты считают, что если перед проведением РИТ у пациентов нет симптомов АИО, а также отсутствуют факторы ее риска, например курение, то глюкокортикоиды во время РИТ с профилактической целью можно не назначать [10]. Другая тактика, включающая высокие дозы глюкокортикоидов (1—1,5 мг на 1 кг массы тела в сутки), применяется при тяжелых формах АИО. Вместе с тем риск обострения и АИО после РИТ не должен использоваться в качестве аргумента против проведения РИТ [16].

Возможность проведения РИТ в амбулаторных условиях зависит от национального законодательства в области радиационной защиты, которое широко варьирует от либерального до консервативного в разных странах мира. Так, в США и Италии

Таблица 5

Уровни максимальной терапевтической активности в амбулаторных условиях

Страны, в которых РИТ может проводиться амбулаторно	Максимальная активность ^{131}I	
	МБк	мКи
Швейцария	185	5
Австрия	185	5
Нидерланды	185→370	5→10
Польша	555	15
Финляндия	555	15
Греция	555	15
Венгрия	555	15
Бельгия	740→555	20→15
Франция	740	20
Великобритания	740	20
Италия	1110	30
США	1110	30

максимальная терапевтическая активность ^{131}I, разрешенная к применению в амбулаторных условиях, достигает 1110 МБк, в большинстве стран Европы она колеблется от 740 до 185 МБк, а в Германии проведение амбулаторной РИТ вообще запрещено [14, 15] (табл. 5).

В соответствии с немецким законодательством, минимальное время нахождения в стационарных условиях после приема ^{131}I не должно быть менее 48 ч [53], что позволяет контролировать выделение изотопа в окружающую среду, а также использовать преимущества точных дозиметрических методов расчета дозы ^{131}I.

В связи с тем, что назначение при БГБ относительно малых активностей ^{131}I (исходя из расчетной поглощенной дозы 100—200 Гр) сопровождается высоким риском рецидива тиреотоксикоза, оптимальной целью РИТ при БГБ является разрушение ткани ЩЖ и достижение стойкого гипотиреоза, а при ФА — либо эутиреоза, либо гипотиреоза [3]. Таким образом, гипотиреоз, по современным представлениям, не рассматривается как осложнение РИТ, а принципы заместительной терапии всесторонне освещены в литературе [1, 2].

Что касается канцерогенного эффекта ^{131}I, то недавно проведенные ретроспективные исследования больших контингентов больных в США (n = 35593), Швеции (n = 10552) и Италии (n = 6647) не обнаружили увеличения смертности от злокачественных новообразований, а также повышения частоты рака ЩЖ у лиц, которые получили лечение радиоактивным йодом по поводу доброкачественных заболеваний ЩЖ в периоды 1946—1964, 1950—1975, 1970—1997 гг. соответственно [8, 31, 54]. Интересные данные представили C. Read и соавт., которые за 36 лет наблюдения 116 пациентов с БГБ, получивших лечение ^{131}I в возрасте от 3 до 20 лет, не выявили ни одного случая рака или лейкоза. В ходе мониторирования данной группы больных у забеременевших женщин не регистрировалось выкидышей, не было отмечено и врожденных аномалий у рожденных от них детей [49].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Данилова Л. И.* Болезни щитовидной железы и ассоциированная с ними патология. — Минск, 2005.
2. *Фадеев В. В.* // Пробл. эндокринол. — 2004. — № 2. — С. 47—53.
3. *Фадеев В. В., Дроздовский Б. Я., Гусева Т. Н.* и др. // Пробл. эндокринол. — 2005. — № 1. — С. 3—10.
4. *Abe Y., Sato H., Noguchi M.* et al. // Wld J. Surg. — 1998. — Vol. 22. — P. 714—717.
5. *Allahabadia A., Daykin J., Holder R. L.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1038—1042.
6. *Allahabadia A., Daykin J., Sheppard M. C.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 3611—3617.
7. *Andrade V. A., Gross J. L., Maia A. L.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 3488—3493
8. *Angusti T., Codegone A., Pellerito R., Favero A.* // J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 41. — P. 1006—1009.
9. *Bahre M., Hilgers R., Lindemann C., Emrich D.* // Acta Endocrinol. — 1988. — Vol. 177. — P. 145—153.
10. *Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A.* // Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 11. — P. 521—536.
11. *Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 73—78.
12. *Bartalena L., Marcocci C., Tanda M. L.* et al. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — P. 632—635.
13. *Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A.* // Graves' Disease — Pathogenesis and Treatment / Eds B. Rapoport, S. M. McLachlan. — Boston, 2000. — P. 279—288.
14. *Beckers C.* // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 221—224.
15. *Bell E., Grunwald F.* Radiojodtherapie bei benignen und malignen Schilddrusenerkrankungen. — Berlin, 1999.
16. *Bonnema S. J., Bartalena L., Toft A. D., Hegedüs L.* // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 147. — P. 1—11.
17. *Braga M., Walpert N., Burch H. B.* et al. // Thyroid. — 2002 — Vol. 12. — P. 135—139.
18. *Calegaro J. U., de Freitas-Gomes E., Bae S. H.* et al. // Panminerva Med. — 2000. — Vol. 42. — P. 241—245.
19. *Dietlein M., Schicha H.* // Fortschr. Med. — 2003. — Bd 145. — S. 47—49.
20. *Dietlein M., Dressler J., Grunwald F.* et al. // Nuklearmedizin. — 2004. — Bd 43. — S. 217—220.
21. *Diez J J.* // Gerontology. — 2003. — Vol. 49, N 5. — P. 316—323.
22. *Duh Q.-Y.* // Thyroid. — 1999. — Vol. 9. — P. 259—261.
23. *Dulck D. S., Baskin H. J.* // Endocr. Pract. — 2003. — Vol. 9. — P. 204—209.
24. *Dunkelmann S., Endlicher D., Prillwitz A.* et al. // Nuklearmedizin. — 1999. — Bd 38. — S. 131—139.
25. *Farrar J. J., Toft A. D.* // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 35. — P. 207—212.
26. *Franklyn J. A.* // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1731—1738.
27. *Hamilton J. G., Lawrence J. H.* // J. Clin. Invest. — 1942. — Vol. 21. — P. 624 (Abstr.).
28. *Hancock L. D., Tuttle R. M., LeMar H.* et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47. — P. 425—430.
29. *Hertz S., Roberts A.* // J. Clin. Invest. — 1942. — Vol. 21. — P. 624 (Abstr.).
30. *Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 489—499.
31. *Holm L. E., Hall P., Wiklund K.* et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 1991. — Vol. 83. — P. 1072—1077.
32. *Huysmans Dyde A., Nieuwlaat Willy-Anne, Hermus Ad. R.* // Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 60. — P. 297—299.
33. *Ikekubo K., Kusakabe K., Kanaya S.* et al. // Kaku Igaku. — 2003. — Vol. 40, N 4. — P. 457—463.
34. *Imseis R. E., Vanmiddlesworth L., Massie J. D.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 685—687.
35. *Jonsson H., Mattsson S.* // Radiat. Prot. Dosimetry. — 2004. — Vol. 108, N 2. — P. 107—114.
36. *Kalinyak J. E., McDougall I. R.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 975—977.
37. *Kapucu L. O., Azizoglu F., Ayvaz G., Karakok A.* // Eur. J. Nucl. Med. — 2003. — Vol. 30, N 9. — P. 1270—1272.
38. *Karlsson A. F., Dahlberg P. A., Jansson R.* et al. // Acta Endocrinol. — 1989. — Vol. 121. — Suppl. 2. — P. 132—141.
39. *Kok S. W., Smit J. W., de Craen A. J.* et al. // Nucl. Med. Commun. — 2000. — Vol. 21. — P. 1071—1078.
40. *Körber C., Schneider P., Korber-Hafner N.* et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 28. — P. 1360—1364.
41. *Kubota S., Tamai H., Ohye H.* et al. // Endocr. J. — 2004. — Vol. 51. — P. 213—217.
42. *Langhammer H. R., Laubenbacher C., Hirsch C.* et al. // Med. Klin. — 1999. — Bd 94. — S. 415—424.
43. *Lind P.* // Eur. J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 29. — Suppl. 2. —P. 453—457.
44. *Ljunggren J.-G., Torring O., Wallin G.* et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 653—659.
45. *Manso P. G., Furlanetto R. P., Walosker A. M. B.* et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 49—52.
46. *Marcocci C., Bartalena L., Bogazzi F.* et al. // Thyroid. — 1992. — Vol. 2. — P. 171—178.
47. *Michelangeli V., Poon C., Taft J.* et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 119—124.
48. *Moka D., Dietlein M., Schicha H.* // Eur. J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 29. — Suppl. 2. — P. 486—491
49. *Read C. H. Jr., Tansey M. J., Menda Y.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 9. — P. 4229—4233.
50. *Reiners C.* // Z. Arztl. Fortbild. — 1999. — Bd 93. — S. 61—66.
51. *Reinhardt M. J., Brink I., Joe A. Y.* et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 29, N 9. — P. 1118—1124.
52. *Reinhardt M. J., Joe A., von Mallek D.* et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 29, N 4. — P. 480—485.
53. Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin 2002. Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung — StrlSchV). Ausgabe mit ausführlichem Erlauterungsteil. — 5. Aufl. — Kemmer W., Michalczak H. — Berlin, 2003.
54. *Ron E., Doody M. M., Becker D. V.* et al. // J. A. M. A. — 1998. — Vol. 280. — P. 347—355.
55. *Sahri O., Zimmy M., Schulz G.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 1229—1233.
56. *Sahri O., Zimny M., Buell U.* // Eur. J. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 28. — P. 1360—1364.
57. *Sawin C. T., Geller A., Kaplan M. M.* et al. // Arch. Intern. Med. — 1991. — Vol. 151. — P. 165—168.
58. *Schicha H., Dietlein M.* // Nuklearmedizin. — 2002. — Bd 41. — S. 63—70.
59. *Shih W. J., Mitchell B., Schott J. C.* // J. Natl. Med. Assoc. — 2002. — Vol. 94. — P. 915—919.
60. *Stridama V., DeGroot L. J.* // Am. J. Med. — 1989. — Vol. 87. — P. 70—73.
61. *Tallstedt L., Lundell G., Torring O.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326. — P. 1733—1738.
62. *Tallstedt L., Lundell G., Blomgren H., Bring J.* // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130. — P. 494—497.
63. *Tunbridge W. M. G., Evered D. C., Hall R.* et al. // Clin. Endocrinol. — 1977. — Vol. 7. — P. 481—493.
64. *Tuttle R. M., Patience T., Budd S.* // Thyroid. — 1995. — Vol. 5. — P. 243—247.
65. *Urbannek V., Voth E., Moka D., Schicha H.* // Nuklearmedizin. — 2001. — Bd 40. — S. 111—115.
66. *Vanderpump P. J., Tunbridge W. M. G.* // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 839—847.
67. *Vitti P., Rago T., Chiovato L.* et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 369—375.
68. *Walter M. A., Christ-Crain M., Eckard B.* et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 34, N 4. — P. 365—370.
69. *Weetman A. P.* // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1236—1248.
70. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Progress Towards the Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD). — Geneva, 1999. — P. 1—33.
71. *Williams E. D.* // The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — 6-th Ed. — Philadelphia, 1995. — P. 421—436.

Поступила 06.05.05