

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-02:615.849.1+ 615.277.3].03:617.51/53-006.04

А. Л. Сыркин, И. В. Куприна, М. Г. Полтавская, Т. Я. Стручкова, А. В. Пивник

ВЛИЯНИЕ ЛУЧЕВОЙ И ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ НА ФУНКЦИЮ И СТРУКТУРУ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

К поражениям щитовидной железы (ЩЖ) после лучевой и химиотерапии относят опухоли ЩЖ и тиреоидит, протекающие с нарушением ее функции, а также вторичный гипотиреоз вследствие поражения гипофизарной области. Здесь и далее мы будем использовать термин химиолучевая терапия, так как в лечении злокачественных новообразований чаще всего применяются схемы, включающие как лучевое воздействие, так и лечение лекарствами, и выделить влияние каждой из этих составляющих в отдельности практически невозможно.

К настоящему времени установлено, что развитие злокачественного процесса в организме может сопровождаться нарушением тиреоидного статуса, но именно последующая химиолучевая терапия вызывает значительные функциональные изменения в гипофизарно-тиреоидной системе и в структуре самой щитовидной железы [5, 43, 50].

Сейчас все больные лимфогранулематозом (ЛГМ) в ходе комплексного лечения подвергаются дистанционной гамма-терапии и полихимиотерапии. При проведении дистанционной гамма-терапии на регионарные лимфоузлы шеи в зону облучения попадает и ЩЖ. Несмотря на защитные блоки, которые используют у всех больных ЛГМ, облучение ЩЖ может достигать 50% и более от общей очаговой дозы. В результате прямого цитостатического воздействия облучения на тиреоциты и сосуды ЩЖ возникают нарушения в ее структуре, влекущие за собой соответствующие функциональные сдвиги. Патология ЩЖ после химиолучевой терапии наиболее подробно освещена в литературе именно в связи с лечением ЛГМ (болезнь Ходжкина) [13, 15, 41].

В патогенезе дисфункции ЩЖ различают 3 механизма: сосудистые нарушения, патологию паренхимы железы и аутоиммунные процессы. К сосудистым нарушениям относят снижение кровотока через сосуды ЩЖ и нарушения проницаемости сосудистой стенки для ТТГ, T_3 и T_4 . Имеются данные о возникновении функциональных нарушений ЩЖ на фоне атрофической формы хронического аутоиммунного тиреоидита, появляющегося обычно в отдаленные сроки после химиолучевой терапии. Развитие пострадиационного тиреоидита некоторые авторы связывают с цитостатическим воздействием облучения на ткань ЩЖ и наличием дефектов в системе HLA [1].

В отдельных работах указывается на наличие патологии сосудов у больных после облучения. Выявляется десквамация эндотелия сосудов, нарушение его барьерной функции, облитерация приносящих артериол с развитием локальных очагов не-

роза паренхимы ЩЖ. В отечественной и зарубежной литературе нет данных о распространенности тех или иных изменений со стороны сосудов и возможных механизмах их развития [2, 9, 67].

В большинстве работ, содержащих сведения о морфологических изменениях в ЩЖ после химиолучевой терапии, отмечается высокая вероятность возникновения деструктивных процессов в ткани ЩЖ. Микроскопически определяется уменьшение в размерах фолликул, особенно в ткани ЩЖ, получившей большую дозу облучения. Железистый эпителий уплощается и постепенно атрофируется, ядра тиреоцитов становятся пикнотичными. Коллоид приобретает неравномерную окраску. Кроме того, имеет место слушивание тиреоцитов в просвет фолликулов [17, 25, 29].

Восстановительные процессы проявляются почти одновременно с деструктивными, сначала они выражены намного слабее деструктивных, но затем проявляются все заметнее. В поздние сроки (через полгода и более) деструктивные процессы ослабевают и уступают место склеротическим и гиперпластическим [11, 27, 40].

По данным литературы, постлучевой фиброз ткани ЩЖ-довольно частое явление (до 66% случаев). Если фиброзу подвергается вся ткань ЩЖ, у больных развивается гипотиреоз. Однако не у всех пациентов с деструктивными и склерозирующими процессами в ткани ЩЖ возникает гипотиреоз, что объясняется увеличением функциональной активности участков относительно здоровой ткани [6, 21, 53, 64].

Наиболее частым осложнением химиолучевой терапии области головы и шеи является гипотиреоз. Данные по его распространенности сильно различаются в зависимости от таких факторов, как возраст и пол больных, тип опухоли, объем терапевтического вмешательства. Изучив большинство отечественных и зарубежных литературных источников, можно сказать, что распространенность гипотиреоза после лучевой терапии области головы и шеи варьирует от 6 до 65%, по данным разных авторов, а после химио- и комбинированной терапии — от 2 до 82% в зависимости от вида лечения [18, 23, 34, 37, 48, 59].

Многие авторы отмечают большую вероятность развития гипотиреоза в ранние сроки после терапии (до 5 лет) [4, 31, 56].

Различают первичный и вторичный гипотиреоз: при первичном гипотиреозе поражается сама ЩЖ, а при вторичном дисфункция ЩЖ обусловлена патологией гипофиза. По данным литературы, первичный гипотиреоз встречается в 99% случаев, а

вторичный — в 1%. В работах, посвященных развитию гипотиреоза как осложнения химиолучевой терапии, отсутствует анализ вероятности возникновения гипотиреоза различного патогенеза (первичного или вторичного). Вторичный гипотиреоз развивается после лучевой терапии злокачественных опухолей мозга и носоглотки и воздействия на области гипоталамуса и гипофиза дозами, превышающими 40—50 Гр [19, 52].

Вторичный гипотиреоз возникает в связи с поражением гипоталамо-гипофизарной системы, что приводит к нарушению синтеза ТТГ. В отечественной и зарубежной литературе нет данных о механизмах изменений в гипоталамо-гипофизарной системе, приводящих к дисфункции ЩЖ [3, 46]. Однако известно, что выраженность симптомов гипотиреоза и скорость их развития зависят от очаговой дозы, которую получит ЩЖ, применения полихимиотерапии и индивидуальных особенностей больного [12, 24, 65].

Многие авторы после химиолучевой терапии выделяют больных с субклиническим гипотиреозом. В разных работах отмечается различное соотношение больных с манифестным и субклиническим гипотиреозом [47, 57, 63].

В зарубежной литературе представлены данные о времени возникновения гипотиреоза после облучения области головы и шеи. Так, в проспективном исследовании R. Tell и соавт. наблюдали 391 человека после лучевой терапии. 83 пациента выбыли из исследования по разным причинам, в оставшейся выборке наблюдение длилось в среднем 4,2 года (от 3 мес до 10,9 года). Было показано, что в среднем нарушения функции ЩЖ развиваются через 1,8 года (от 2 мес до 8,1 года), через 5 и 10 лет риск возникновения гипотиреоза составляет 20 и 27% соответственно [73]. В. А. Jereczek—Fossa и соавт. в своей работе отмечают, что в 20—30% случаев после облучения области шеи появляются патологии ЩЖ и прежде всего гипотиреоз. Выявлена зависимость частоты возникновения гипотиреоза от дозы радиации и объема облученной части ЩЖ. Связь с такими факторами, как характер сопутствующей химиотерапии и заместительной гормональной терапии не обнаружена. В работе также показано, что частота возникновения осложнений лучевой терапии зависит от техники последней. Применение современных методов облучения (использование объемной картины, полученной на КТ или МРТ, при проведении лучевой терапии, особенно в стереотактической хирургии, методов модуляции доз и режима излучения) приводило к значительно лучшим результатам [38].

В исследовании E. Yoden и соавт. принимали участие 169 пациентов, получавших лучевую терапию области шеи. Дозы облучения у этих больных составляли не менее 10 Гр. В ходе работы были получены данные о возникновении субклинического гипотиреоза в 33 (19,5%) случаях. Кроме того, в этой работе выявлены факторы риска развития дисфункции ЩЖ, к которым относятся: доза облучения на единицу ее объема (значимыми для развития субклинического гипотиреоза указываются дозы облучения начиная с 10 Гр, в других работах отмечается доза более 30 Гр), площадь облучения,

пол, возраст, степень тяжести заболевания, по поводу которого проводилась лучевая и комбинированная терапия и ее характер [79].

M. Auguste и соавт. в своей работе отмечают, что у 14,3% больных развился гипотиреоз после лучевой терапии рака области шеи [8].

По данным зарубежной и отечественной литературы атрофия ЩЖ разной степени определяется почти у 90% больных ЛГМ, получивших лучевую терапию. Постлучевой фиброз тиреоцитов является главным патогенетическим фактором возникновения первичного гипотиреоза. У большинства больных ЛГМ формируется стойкий гипотиреоз, требующий постоянной заместительной гормонотерапии [14, 58, 70, 71].

S. Hancock и соавт. описывают динамику развития гипотиреоза у 38 больных ЛГМ после лучевого лечения в зависимости от возраста. Все пациенты в ходе дистанционной гамма-терапии на область шеи получали облучение в дозе 25 Гр. Через 1—3 года наблюдения у больных в возрасте 10—18 лет наблюдался стойкий манифестный гипотиреоз, тогда как у больных в возрасте 35—50 лет имело место и эутиреоидное состояние. Однако в этой же работе авторы подчеркивают, что все пациенты, облученные дозой более 30 Гр, через 1—3 года имели стойкий гипотиреоз [32, 33].

A. Illes и соавт. обследовали больных ЛГМ, которым назначалась дистантная радиотерапия. Анализировали прежде всего функцию ЩЖ. В исследовании участвовал 151 пациент с полной ремиссией ЛГМ на протяжении года и более. В результате в скором времени 26 человек имели субклинический гипотиреоз, у 12 диагностировали манифестный гипотиреоз (в основном, у пациентов с ремиссией сроком 6 лет и более), у 2 был выявлен гипертиреоз. В большинстве случаев дисфункции ЩЖ возникала после лучевой терапии области шеи. Наличие аутоантител к ЩЖ обнаружено в 28 случаях, в 27 (96%) из них отмечался тиреоидит. Не найдено зависимости вероятность развития тиреоидита от варианта лучевой терапии, которой подвергались больные [36].

A. Bethgem и соавт. опубликовали результаты исследования функции ЩЖ у 382 больных ЛГМ до и после проведения химиолучевой терапии. 14 обследованных (0,5%) до лечения страдали гипотиреозом той или иной степени тяжести. После химиолучевой терапии авторы выявили эутиреоидное состояние лишь у 89 (24%) человек и клинически выраженный гипотиреоз у 293 (76%) человек [10].

K. M. Greven и соавт. при обследовании 35 больных с III стадией ЛГМ после облучения диагностировали гипотиреоз у 28 (80%) человек. Через 2 нед после завершения курса химиотерапии гипотиреоз наблюдался лишь у 24 (68%) человек. Авторы подчеркивают, что химиотерапия способствовала нормализации функционального состояния ЩЖ [29].

E. J. Kumpulainen и соавт. исследовали последствия лучевой терапии рака гортани. У 17 (24%) из 72 (65 мужчин и 7 женщин) пациентов четко выявлялись признаки гипотиреоза, в основном в тех случаях, когда площадь облучения была более 7 см². Кроме того, в качестве факторов риска рас-

смаивались возраст, длительность и интенсивность облучения [44].

В ряде работ (Tarnowska С. и др.; Mozolewski Е. и соавт.; Smolarg К. и соавт.) сравнивали осложнения, возникшие у пациентов после лучевого и оперативного лечения рака гортани, а также их комбинации. С. Tarnowska и соавт. рассматривали 3 группы больных раком гортани: 1) после хирургического вмешательства — 31 больной; 2) после комбинированного лечения (операция и лучевая терапия в дозах 54—70 Гр) — 44 пациента; 3) после лучевой терапии в дозах 64—70 Гр — 7 человек. Авторы изучали сохранность функции ЩЖ после лечения, оценивая ее по концентрации в сыворотке гормонов — ТТГ, свободных фракций T_4 и T_3 . Обследование проводилось 5 раз: в 1-й месяц, между 1—6-м, 6—12-м, 12—24-м месяцами и после 24 мес. Наибольший период наблюдения составил 8 лет. В результате после хирургического лечения гипотиреоз наблюдался в 6% случаев, в основном субклинический и в ближайший период (до 1 мес). После комбинированного лечения и лучевой терапии дисфункция ЩЖ развивается значительно чаще, ген после хирургического лечения, и встречается в 27% случаев, кроме того, повышается вероятность возникновения гипотиреоза и в более отдаленные сроки после лечения. В работах других авторов подтверждаются данные по частоте возникновения гипотиреоза в этих группах больных, т. е. после лучевой терапии гипотиреоз более выражен и чаще встречается [67, 72, 75, 78].

Н. Joensuu и J. Viikari анализировали влияние радиотерапии рака молочной железы на функцию ЩЖ, при условии регионального облучения у 6% пациентов выявлялась гиподисфункция [39].

В ряде работ говорится о том, что химиотерапия приводит к нормализации функции ЩЖ, подвергшейся лучевой терапии. Следует отметить, что механизм действия химиопрепаратов на ЩЖ до сих пор не изучен. По данным разных авторов в 30—77% случаев после лучевой терапии развивается стойкий гипотиреоз без нормализации функции ЩЖ после химиотерапии. В отечественной и зарубежной литературе имеются единичные работы по изучению влияния отдельных препаратов или схем химиотерапии на гипофизарно-тиреоидную систему больных со злокачественными новообразованиями в зависимости от возраста, пола и дозы облучения, которые содержат противоречивые данные [7, 45, 61].

А. Kuten и соавт. определяли тиреоидный статус у 117 больных ЛГМ, проходивших курс полихимиотерапии. Незначительное повышение концентрации тиреоидных гормонов в плазме с нормализацией их уровня после окончания лечения выявлено лишь у одного больного. У 12 (14%) пациентов, получавших химиотерапию, выявлен манифестный гипертиреоз. 9 больных параллельно с полихимиотерапией принимали тиреостатические препараты с хорошим эффектом. Трем пациентам выполнено субтотальная резекция ЩЖ. В этой работе авторы предполагают стимулирующее влияние полихимиотерапии на гипофизарно-тиреоидную систему больных ЛГМ [45].

Гипертиреоз после химиолучевой терапии новообразований возникает значительно реже, меха-

низмы его развития в настоящее время до конца не изучены. Предполагаются нарушения, прежде всего, гипоталамо-гипофизарной системы, а также возникновение дефектов иммунного контроля. Дефицит Т-супрессоров способствует пролиферации Т-лимфоцитов и активации органоспецифических антигенов ЩЖ. В результате В-лимфоциты и плазматические клетки синтезируют стимулирующие иммуноглобулины. Эти антитела взаимодействуют с рецепторами ТТГ на тироцитах, и функция ЩЖ усиливается. Возможно развитие вторичных опухолей ЩЖ и болезни Грейвса [16, 28, 51, 56].

При отсутствии радиационного воздействия риск развития рака ЩЖ увеличивается с возрастом. Если у детей он встречается крайне редко, то у лиц старше 60 лет — в 50% случаев. Чернобыльская катастрофа показала, что облучение детей, в том числе и внутриутробное, резко повышает заболеваемость раком ЩЖ. Причина заключается в том, что радиоактивный йод накапливается в ЩЖ, которая во внутриутробном развитии и в детском возрасте во много раз чувствительнее к облучению. У взрослых наблюдается та же тенденция, но значительно менее выраженная, так как для развития опухоли требуются существенно большие дозы и время для проявления патологии. В. А. Jereczek-Fossa и соавт. в своей работе отмечают, что риск возникновения рака ЩЖ после лучевой терапии в 15—53 раза выше, чем в целом в популяции [38, 42, 49, 68, 69].

Гиперпластические процессы в ЩЖ после лучевой терапии представлены пролиферацией паренхимы с образованием новых мелких фолликулов с призматическим эпителием и могут быть выражены различно. Например, ряд авторов отмечают значительную вероятность развития у больных, получавших химиолучевую терапию, аденомы и рака ЩЖ. Во многих работах указывается на связь между облучением области шеи в детстве и риском развития папиллярной карциномы ЩЖ [20, 22, 74, 76].

Анализ литературы позволяет сказать, что чаще всего заболевание возникает в интервале от 15 до 40 лет после облучения, а затем риск постепенно уменьшается [30, 35, 60, 62].

Многочисленные наблюдения показывают, что облучение головы и области шеи в дозе 200—700 рад (по поводу тимомегалии или хронического тонзиллита) у детей увеличивает частоту возникновения рака ЩЖ через 18—20 лет. Облучение ЩЖ у взрослых не сопряжено с таким риском [26, 54, 77].

Е. Ron подробно описывает зависимость возникновения рака ЩЖ от дозы облучения. Зависимость доза—эффект изучали путем суммарного анализа разных исследований, охватывающих лиц, подвергшихся дистанционной гамма-терапии по поводу ЛГМ. С увеличением дозы облучения риск развития рака ЩЖ возрастал у людей, подвергавшихся облучению до 15-летнего возраста. Зависимость доза—эффект была линейной, обнаруживался меньший риск при малых дозах [55].

Анализ литературы позволяет говорить о недостаточности данных о патологии ЩЖ после химиотерапии злокачественных новообразований. Это может быть связано с большой разнородностью схем лечения и выраженным системным действием

большинства препаратов, применяющихся в лечении онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Балашов А. Т., Мясников А. А. // Эндокринология. — 1998. — № 4. — С. 18.
- Гороховская Г. Н., Вережагина Г. В., Семенец Н. И. и др. // Лаб. дело. — 1998. — № 10. — С. 34–36.
- Канаев С. В., Халин А. В. // Вопр. онкол. — 1990. — № 6.
- Коноплянников А. Г. Радиобиология стволовых клеток. — М., 1984.
- Потемкин В. В. Эндокринология. — М., 1999.
- Цыб А. Ф., Матвеев Е. Г., Нестайко Г. В., Горобец В. Ф. // Радиация и риск. — 1997. — № 10. — С. 61.
- Ashigbi M. Y., Venkatraj U., Agarwal V. // Med. Pediatr. Oncol. — 1997. — Vol. 28, N 4. — P. 255–258.
- Auguste M., Sako K. // Head Neck Surg. — 1985. — Vol. 7, N 3. — P. 217–224.
- Barton M., Boyages J., Crennan E. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31, N 2. — P. 227–236.
- Bethgem W., Guggenberger D., Bamberg M. // Ann. Hematol. — 2000. — Vol. 79, N 3. — P. 114–118.
- Bogner U., Arntz H.-R., Peters H., Schleusener H. // Acta Endocrinol. — 1993. — Vol. 128. — P. 202–206.
- Brauer K., Diehl V., Ruffer U. // Med. Klin. — 1999. — Bd. 95, N 7. — S. 378–384.
- Brinckmeyer L. M., Worm A. M., Nissen N. I. // Acta Med. Scand. — 1977. — Vol. 202. — P. 475.
- Brown R. S. // Endocr. Pract. — 1996. Vol. 2. — P. 53–61.
- Burrow G. H., Fisher D. A., Larsen P. R. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1072–1078.
- Carmel R. J., Kaplan H. S. // Cancer. — 1986. — Vol. 37. — P. 2813.
- Cohen L. E. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2005. — Vol. 34, N 3. — P. 769–789.
- De Groot L. J. // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 2. — P. 777.
- Donaldson S. S., Glatstein E., Rosenberg S. A. et al. // Cancer. — 1976. — Vol. 37. — P. 2436.
- Dudley S. C. Jr., Baumgarten C. M. // Circ. Res. — 1993. — Vol. 73. — P. 301–313.
- Ekins R. // Endocr. Rev. — 1990. — Vol. 11. — P. 5–46.
- Foalling M., Tisell L. E., Carlsson S., Hansson G. // Cancer. — 1986. — Vol. 58. — P. 1219–1224.
- Franklyn J. A. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1731–1738.
- Fugazzola L., Pilotti S., Pinchera A. et al. // Cancer Res. — 1995. — Vol. 55. — P. 5617–5620.
- Glanzmann C., Kaufmann P., Jenni R. // Radiother. Oncol. — 1998. — Vol. 46, N 1. — P. 52–62.
- Glass C., Holloway J., Devary O., Rosenfeld M. // Cell. — 1988. — Vol. 54. — P. 313–323.
- Gorlin J. B., Sallan S. E. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1990. — Vol. 19. — P. 649–662.
- Green D. M., Hyland A., Barcos M. P. // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18, N 7. — P. 1492–1499.
- Greven K. M., Ferree C. R. // Cancer. — 1997. — Vol. 79, N 1. — P. 145–151.
- Halachmi S., Marden E., Martin G. et al. // Science. — 1994. — Vol. 264. — P. 1445–1458.
- Hallquist A., Hardell L., Lofroth O. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1993. — Vol. 27. — P. 1085–1089.
- Hancock S. L., McDougall I. R., Constine L. S. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31, N 5. — P. 1165–1170.
- Hancock S. L., Cox R. S., Dougall I. R. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 325. — P. 599.
- Herrin H. K. // Gen. Dent. — 1999. — Vol. 46, N 6. — P. 572–575.
- Hoppe R. T. // Ann. Oncol. — 1997. — Vol. 8. — Suppl. 1. — P. 115–118.
- Illes A., Biro E., Miltenyi Z. et al. // Acta Haematol. — 2003. — Vol. 109, N 1. — P. 11–17.
- Jamski J., Barczynski M., Konturek A. // Przegl. Lek. — 1998. — Vol. 55, N 5.
- Jerezek-Fossa B. A. et al. // Cancer Treatment Rev. — 2004. J. — Vol. 30, N 4. — P. 369–384.
- Joensuu H., Viikari J. // Acta Radiol. Oncol. — 1986. — Vol. 25, N 3. — P. 167–170.
- Kaiser F. E. // Age Aging. — 1987. — Vol. 16. — P. 345–354.
- Kaplan M., Gandrick M. L., Gerber R. et al. // Am. J. Med. — 1988. — Vol. 325. — P. 599–605.
- Kaye T. B. // Postgrad. Med. — 1998. — Vol. 13. — P. 653–672.
- Komorowski R. A., Hanson G. A. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1977. — Vol. 101. — P. 36.
- Kumpulainen E. J., Hirvikoski P. P., Virtaniemi J. A. et al. // Radiother. Oncol. — 2000. — Vol. 57, N 1. — P. 97–101.
- Kuten A., Lubochitski R., Fishman G. et al. // J. Surg. Oncol. — 1996. — Vol. 61, N 4. — P. 281–283.
- Lemoine N. R., Mayall E. S., Williams E. D. et al. // Oncogene. — 1988. — Vol. 3. — P. 541–544.
- Lundell M., Hakuline T., Holm L. E. // Radiat. Res. — 1994. — Vol. 140. — P. 334–339.
- Mauch P. M. // Cancer. — 1983. — Vol. 51. — P. 925.
- Michaelson M., Quinlan W. J., Casarett G. W. et al. // Radiat. Res. — 1967. — Vol. 30. — P. 38.
- Morgan G. W., Freeman A. P., McLean R. G. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1985. — Vol. 11. — P. 1925.
- Nikiforov Y., Nikiforova M., Tang S. H., Fagin J. A. // The Endocrine Society 77-th Annual Meeting. — Washington, 1995. — P. 463. — Abstr.
- Parker S. L., Tong T., Bolden S. et al. // Cancer J. Clin. — 1996. — Vol. 46. — P. 5–27.
- Rahman Q., Griffiths D., Thorogood M. // J. Roy. Soc. Med. — 1991. — Vol. 84. — P. 527–529.
- Ron E., Lubin J. H., Schneider A. // Nature. — 1992. — Vol. 360. — P. 113.
- Ron E. // Hith Phys. — 2003. — Vol. 85, N 1. — P. 47–59.
- Rubin S., Casarett G. W. // Clinical Radiation Pathology. / — Philadelphia, 1968. — Vol. 2. — P. 721.
- Sankila R., Garwicz T., Olsen J. H. // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14, N 5. — P. 1442–1446.
- Santoro M., Grieco M., Melillo R. M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 133. — P. 513–522.
- Schellong G. // Anal. Jncil. — 1996. — Vol. 4. — Suppl. 7. — P. 67–73.
- Schneider A. B., Ron E., Lubin J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77. — P. 362–369.
- Schneider D. L., Barrett-Connor E. L., Morton D. J. // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155, N 18. — P. 2005–2007.
- Segal J. // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1989. — Vol. 21. — P. 323–334.
- Shore R. E. et al. // Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance. — New York, 1984. — P. 131.
- Shore R. et al. // Radiation Carcinogenesis / Eds A. C. Upton et al. — New York, 1998. — P. 243.
- Shore R. E., Woodard E., Hildreth N., Dvoretzky P. // J. Natl. Cancer Inst. — 1985. — Vol. 74. — P. 1177–1184.
- Slaiby J. M., Crowley J. P., Amaral J. F. // J. Pesiater. Surg. — 1996. — Vol. 31, N 5. — P. 731–732.
- Smolarz K., Malke G., Voith E. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 19, N 5. — P. 425–429.
- Solomon B. L., Wartofsky L., Burman K. D. // Thyroid. — 1993. — Vol. 3. — P. 17–23.
- Solomon B. L., Baloch Z. W. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2000. — Vol. 124, N 3. — P. 446–449.
- Stockigt J. R. // 1996. — P. 377–396.
- Tan G. H., Charib H., Reading C. C. // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155. — P. 2418–2423.
- Tarnowska C., Stanczyk D., Szostak S. et al. // Otolaryngol. Pol. — 1999. — Vol. 53, N 3. — P. 289–292.
- Tell R., Lundell G., Nilsson B. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. — 2004. — P. 395–400.
- Toublanc J. E., Rives S., Job J. C. Factors relating to the intellectual development of children treated for congenital hypothyroidism // New York, 1989. — P. 344.
- Valagussa P., Santoro A., Bonadonna G. // Ann. Oncol. — 1992. — Vol. 3. — Suppl. 4. — P. 111–115.
- Van Herle A. J., Rich P., R Jung B. E. // Ann. Intern. Med. — 1982. — Vol. 96. — P. 221–232.
- Wilbur J. F., Utiger R. D. // J. Clin. Invest. — 1969. — Vol. 48. — P. 2096–2103.
- Wolden S. L., Lamborn K. R., Cleary S. F., Tate D. J. // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16, N 2. — P. 536–544.
- Yoden E., Soejima T., Maruta T. et al. // Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. — 2004. — Vol. 64, N 3. — P. 146–150.

Поступила 25.12.06