

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.441-008.61-085.849.2:546.15]-06:617.7

М. С. Шеремета, И. М. Беловалова, Н. Ю. Свириденко

## РАДИОЙОДТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА КАК ФАКТОР РИСКА ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ\*

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Еще в 1973 и 1976 гг. R. Wasnich и R. Jackson описали 2 случая эндокринной офтальмопатии (ЭО), возникшей после наружного облучения передней поверхности шеи по поводу опухоли (лимфомы Ходжкина). Дальнейшие наблюдения показали, что лечение болезни Грейвса (БГ) радиоактивным йодом ( $^{131}\text{I}$ ) способно ухудшать течение ЭО. Так, L. De Groot и соавт. [26], наблюдая за 264 пациентами после облучения  $^{131}\text{I}$  по поводу БГ, обнаружили прогрессирование ЭО у 4% больных после 1-го курса терапии и у 12% — после последующих сеансов.

L. Bartalena и соавт. [15] констатировали появление или значительное прогрессирование ЭО у 15% из 150 больных, леченных  $^{131}\text{I}$ . В то же время на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) ухудшение течения ЭО отмечалось только у 10% больных. В других исследованиях показано, что прогрессирование ЭО после лечения  $^{131}\text{I}$  без назначения ГК наблюдалось в 18–30% случаев [62, 63]. Наряду с этим существует мнение, что  $^{131}\text{I}$  не влияет на частоту появления клинических симптомов в орбите [37, 70] и к прогрессированию глазных симптомов приводит не облучение, а гипотиреоз, возникший после него [60, 72]. Связь между лечением и появлением или прогрессированием ЭО не ясна. Тем не менее имеются данные о неблагоприятном воздействии повышенного уровня антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови после облучения  $^{131}\text{I}$  на течение ЭО [50].

## Радиотерапия

Радиотерапия — использование с лечебной целью излучений естественных и искусственных радиоактивных веществ. Вскоре после открытия радиоактивности было обнаружено ее биологическое действие, а в 1901 г. французские врачи E. Bepie и A. Danlo применили излучение с лечебной целью. В зависимости от локализации болезненного процесса и его характера для лечебных воздействий используют  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучение.  $\gamma$ -Излучение характеризуется малой проникающей способностью и высокой относительной биологической эффективностью, используется в лучевой терапии.  $\beta$ -Излучение представляет собой поток электронов или позитронов, обладающих ионизирующими свойствами, используется в радиоизотопной диагностике и лучевой терапии.  $\gamma$ -Излучение так же, как и рентгеновское, является электромагнитным излучением, но возникает при распаде радиоактивных изотопов, обычно  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  или  $^{226}\text{Ra}$  [4]. Действие ионизирующего излучения связано с образованием свободных радикалов в среде микроокружения клеток. Свободные радикалы и оксиданты взаимодействуют с молекулами ДНК, вызывая большое количество разнообразных нарушений ее структуры. Это ведет к дефектам восстановительных функций клетки и, в конце концов, к ее гибели. Во всех случаях применения лучевой терапии в медицине радиационное воздействие направлено на повре-

ждение опухоли или избыточной массы ткани при сохранении окружающих здоровых тканей [6].

## Дозы облучения

Несмотря на более чем полувековой опыт применения  $^{131}\text{I}$ , не существует общепринятого алгоритма определения эффективной дозы  $^{131}\text{I}$  [36]. Проведены многочисленные исследования по определению оптимальной дозы изотопа с целью предупреждения развития перманентного гипотиреоза. При этом использовали различные режимы: низкие дозы (80 МБк), фиксированные дозы (185, 370 и 555 МБк) [35] и дозы, рассчитанные на основе размера щитовидной железы (ЩЖ) и уровня захвата  $^{131}\text{I}$  [44, 61]. Использование дозы радиоизотопа, пропорциональной размеру ЩЖ, теоретически повышает вероятность излучения. Кроме того, измерение уровня захвата изотопа тканями ЩЖ позволяет выявлять пациентов с максимальным и минимальным захватом  $^{131}\text{I}$ , что помогает предсказать неудачный исход терапии  $^{131}\text{I}$  [47]. Несмотря на преимущество индивидуально рассчитанных доз, увеличения частоты излучения по сравнению с фиксированными дозами не наблюдалось [44]. Более того, не существует четких доказательств преимущества индивидуально рассчитанных доз над режимом фиксированных доз в развитии постлучевого гипотиреоза ценой меньшей лучевой нагрузки [65], поэтому многие центры используют фиксированную дозу [41]. Согласно заключению A. Esfahani и соавт. [30], фиксированная доза 370 МБк оптимальна относительно стоимости лечения, его продолжительности и частоты посещения пациентом клиники (психологический фактор). У пациентов моложе 20 лет, имеющих зуб большого размера, высокий исходный уровень тироксина и увеличенное время захвата йода, а также у больных, получавших тиреостатики, отмечается более низкий процент успешной терапии, поэтому E. Alexander и P. Larsen [8] считают, что фиксированная доза для лечения таких больных должна быть больше или равна 402 МБк, однако и при такой дозе результат успешного лечения составляет 5–10%.

Введенный в организм  $^{131}\text{I}$  избирательно поглощается ЩЖ. Это свойство используется при лечении БГ и дифференцированного рака ЩЖ. Разрушающее действие  $^{131}\text{I}$  на ткань ЩЖ оказывают  $\beta$ -частицы, которые обладают небольшой длиной пробега в тканях (90% энергии распада  $\beta$ -частиц в тиреоидной ткани поглощается в пределах 1–2 мм).  $\gamma$ -Кванты, испускаемые  $^{131}\text{I}$ , не оказывают заметного биологического действия (из-за своей высокой проникающей способности), но позволяют следить за местопребыванием и количеством  $^{131}\text{I}$  в организме [3].

Целью лечения БГ [2] является достижение эутиреоидного или гипотиреоидного состояния путем разрушения ткани ЩЖ. Несмотря на то что метод является высокоэффективным, A. Allahabadia и соавт. [9] показали, что невозможно рассчитать индивидуально дозу, позволяющую достичь эутиреоидного состояния.

\*В № 1 2009 г. допущена ошибка при верстке списка литературы к данной статье. Приносим извинение авторам и читателям и публикуем статью с правильным вариантом списка литературы.

**Течение ЭО после радиоiodтерапии**

Данные о воздействии  $^{131}\text{I}$  на течение ЭО противоречивы. В ряде исследований показано, что  $^{131}\text{I}$  не влияет на прогрессирование заболевания [37], однако результаты других работ противоречат таким заключениям [17, 59]. Следует отметить, что большинство проведенных исследований были ретроспективными и нерандомизированными, с недостаточным контролем. Кроме того, в них использовались разные методы оценки патологии органа зрения [17].

По данным Н. Hamilton и соавт. [40], после лечения  $^{131}\text{I}$  ухудшение течения ЭО отмечалось чаще (18%), чем ее возникновение впервые после радиоiodтерапии (5%). Похожие результаты были получены Е. Requegnat и соавт. [56]. J. Kiss и соавт. [49] обнаружили увеличение птоза у 33% больных, леченных  $^{131}\text{I}$ , а В. Hetzel и соавт. — у 53% [42]. По данным других авторов [33], прогрессирование ЭО после терапии  $^{131}\text{I}$  было зарегистрировано у 19–25% больных, причем, как указывают А. Kung и соавт. [50], в эту группу, как правило, входили пациенты, у которых сохранялся постлучевой гипотиреоз.

По данным D. Agon-Rosa и соавт. [11], ухудшение течения ЭО после лечения  $^{131}\text{I}$  было зарегистрировано лишь у 4% пациентов. В исследовании V. Sridama и L. DeGroot [61] влияние  $^{131}\text{I}$  на ЭО было сопоставимо с результатами тиреоидэктомии и лечения тиреостатиками. В проспективном нерандомизированном исследовании P. Manso и соавт. [51] прогрессирования ЭО не обнаружено.

Результаты рандомизированных исследований более однородны: прогрессирование ЭО наблюдается в 15–37% случаев [17]. В исследованиях L. Bartalena и соавт. [12] прогрессирование ЭО отмечено у 35% больных, получавших  $^{131}\text{I}$ , и отсутствовало у пациентов, получавших помимо  $^{131}\text{I}$  терапию ГК. Более того, в группе больных, получавших ГК, было выявлено улучшение состояния органа зрения. Более крупное исследование, проведенное L. Tallstedt и соавт. [62], показало, что частота прогрессирования ЭО выше после лечения  $^{131}\text{I}$  (33%), чем после тиреоидэктомии (16%) и терапии тиреостатиками (10%).

М. Gupta и соавт. [38] исследовали влияние  $^{131}\text{I}$  на изменение объема экстраокулярных мышц с помощью магнитно-резонансной томографии орбит и экзофтальмометрии по Гертелю. Результаты исследования показали, что  $^{131}\text{I}$  не повышает риск возникновения или развития ЭО.

**Патогенез  $^{131}\text{I}$ -ассоциированной офтальмопатии**

Предполагается, что прогрессирование ЭО после лечения  $^{131}\text{I}$  связано с выбросом антигенов из поврежденной радиацией ткани ЩЖ с последующей активацией аутоиммунных реакций, направленных против идентичных антигенных детерминант ЩЖ и орбиты [12]. Терапия  $^{131}\text{I}$  приводит к выбросу компонентов тиреопероксидазы в кровяное русло [55] и сопровождается повышением активности антител к рецептору ТТГ [32]. Кроме того, после курса  $^{131}\text{I}$  отмечается активация Т-лимфоцитов крови [64] и усиленная продукция тиреоидных антител в течение последующих 2 лет [7].

Несмотря на то что однократное введение  $^{131}\text{I}$ , возможно, связано с риском ухудшения течения ЭО, повторное введение  $^{131}\text{I}$  в организм пациента, по некоторым данным, способно оказать на него положительное влияние за счет снижения уровня антигенов ткани ЩЖ и удаления интратиреоидных активированных Т-лимфоцитов [19].

**Рекомендации по проведению радиоiodтерапии, принятые Европейской группой врачей по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) 2007**

По объединенным данным EUGOGO, после терапии  $^{131}\text{I}$  примерно у 15% пациентов ЭО прогрессирует [15], что предполагает наличие факторов риска, этому способствующих.

- Прогрессирование ЭО было отмечено в 23% случаев у курильщиков и только в 6% случаев — у некурящих пациентов [16].

Другим фактором риска является тяжесть тиреотоксикоза до начала лечения, так как ЭО выражена у лиц с более высокой концентрацией тиреоидных гормонов.

- Высокий уровень трийодтиронина [62], антител к рецептору ТТГ [28, 50] также повышает риск прогрессирования ЭО после терапии  $^{131}\text{I}$ .

Кроме того, прогрессирование ЭО чаще наблюдается у больных с несвоевременной компенсацией гипотиреоза.

- Раннее назначение пациенту левотироксина, не позднее чем через 2 нед после  $^{131}\text{I}$  (при условии его назначения в достаточной активности), снижает частоту ухудшения или возникновения ЭО [63].

- Пациентам при среднетяжелом течении БГ рекомендуется проведение терапии  $^{131}\text{I}$  на фоне ГК (преднизолон в таблетках в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела в течение 1 мес с постепенным снижением дозы в течение 3 мес до полной отмены).

Необходимость назначения больным с минимальными проявлениями ЭО (компенсированная ЭО, отсутствие ухудшения в предшествующие 2–3 мес, отсутствие хемоза) обсуждается.

- Р. Petros и соавт. [58] считают, что  $^{131}\text{I}$  не вызывает прогрессирования ЭО в этой группе пациентов, если у них не допускается развитие гипотиреоза. По мнению авторов, таким больным не показана превентивная терапия ГК, но необходимо предупреждение гипотиреоза.

- Противоположного мнения придерживаются В. De-dereichs и соавт. [25], которые полагают, что ГК в малых дозах показаны даже при отсутствии симптомов ЭО на начало проведения терапии  $^{131}\text{I}$ .

- У больных с тяжелой ЭО лечение  $^{131}\text{I}$  следует осуществлять после введения высоких доз ГК и/или радиоiodтерапии орбит, или хирургической декомпрессии орбит [14].

**Факторы риска развития ЭО**

**Курение.** У пациентов с БГ серьезным фактором риска для развития ЭО является курение [69].

- Согласно данным метаанализа, проведенного P. Vestergaard [69], курильщики с БГ подвержены развитию ЭО в 4 раза чаще некурящих.

- Риск развития ЭО прямо пропорционален количеству выкуриваемых сигарет, причем при отказе от курения риск снижается [21]. Кроме того, показано, что курение повышает риск прогрессирования ЭО после лечения  $^{131}\text{I}$  [15].

- Во многих работах отмечены больший процент курящих среди больных со всеми аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и увеличение его среди больных ЭО [17, 27, 48].

- Тем не менее связь между количеством выкуриваемых сигарет и тяжестью ЭО остается спорной. Наряду с отсутствием данных о влиянии числа выкуриваемых сигарет на течение заболевания [15], имеются свидетельства об утяжелении ЭО при курении [43]. Также отмечено, что курение влияет на эффективность как лечения БГ  $^{131}\text{I}$ , так и лучевой терапии орбиты и терапии ГК [37].

● Прекращение курения — обязательное условие перед началом лечения тиреотоксикоза и ЭО, особенно для женщин [13, 69].

Механизм действия табачного дыма на течение ЭО не ясен, но есть основание предполагать, что курение ассоциировано с повышением уровня тиреоглобулина [57] и развитием гипоксии в тканях, в том числе и орбитальных, что индуцирует дополнительное освобождение цитокинов [15]. R. Utiger [67] полагает, что табачный дым влияет на структуру рецептора ТТГ, делая его более иммуногенным у курящих.

*Пол.* Согласно данным G. Bartley и соавт. [18], женщины болеют ЭО в 5 раз чаще мужчин, но это, видимо, лишь отражает тот факт, что женщины более подвержены БГ. Мужчины в возрасте старше 60 лет имеют более тяжелые формы заболевания [54].

*Беременность.* У беременных, особенно во II и III триместрах, даже в период ремиссии тиреотоксикоза меняется уровень цитокинов Th1- и Th2-профиля [45], что, по некоторым данным, повышает вероятность возникновения ЭО. Симптомы ЭО могут появляться и в III триместре [1].

*Наследственность.* Роль наследственности в развитии ЭО остается неясной, но имеются сообщения о нескольких семейных случаях. При обследовании 114 больных с аутоиммунным заболеванием ЩЖ R. Villanueva [70] выявил отягощенный семейный анамнез при БГ в 86% случаев, из которых только в 3% (все пациенты — родственники II степени родства) имелась ЭО. По мнению автора, столь низкий показатель не исключает наследственность как фактор риска развития ЭО. Пока не найден ген, определяющий предрасположенность к ЭО [31]. Есть предположения, что различные гены, включая и гены HLA, могут быть ответственны за развитие ЭО [39, 41]. Вероятнее всего, в развитии ЭО принимают участие многие гены, на которые оказывают влияние факторы окружающей среды [46, 68].

#### Использование тиреостатиков при проведении радиойодтерапии

В мировой клинической практике накоплен большой опыт назначения анти тиреоидных средств до или после проведения терапии  $^{131}\text{I}$ . Однако отсутствует единое мнение относительно влияния тиреостатиков на исход лечения  $^{131}\text{I}$  и продолжительность достигнутого эффекта. В некоторой степени это связано с ретроспективной оценкой, неоднородностью выборки пациентов и вероятностью того, что анти тиреоидная терапия проводилась лишь пациентам с более тяжелым тиреотоксикозом, разными режимами применения  $^{131}\text{I}$  и отсутствием исследования уровня тиреоидных гормонов и ТТГ до лечения. Последнее важно, поскольку передозировка тиреостатиков влияет на кинетику йода с потенциальным риском снижения эффективной дозы  $^{131}\text{I}$ , удерживаемой в ткани ЩЖ [19]. У пожилых пациентов с тяжелым тиреотоксикозом общепринятым является достижение эутиреоидного состояния до терапии  $^{131}\text{I}$  с целью предупреждения обострения тиреотоксикоза из-за возможного выхода большого количества тиреоидных гормонов в кровь из разрушенной ткани ЩЖ [23]. Однако в литературе приведены данные о том, что уровень тиреоидных гормонов не повышается после лечения  $^{131}\text{I}$  без применения тиреостатиков [20]. Анти тиреоидная терапия, которую заканчивают незадолго до введения  $^{131}\text{I}$ , не предупреждает транзиторного увеличения уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови, однако такое повышение клинически практически не проявляется, если добиться нормального уровня этих гормонов до отмены тиреостатиков [20]. В исследованиях R. Mole и соавт. [53] и A. Forssberg [34] было показано, что анти тиреоидные препараты из груп-

пы тиомочевинны так же, как и другие вещества, содержащие сульфгидрильные (-SH) группы, являются радиопротекторами, снижая летальность у подвергшихся радиации лабораторных животных и бактерий. Радиопротективным эффектом пропилтиоурацила можно объяснить значительное (28,6%) снижение эффективности  $^{131}\text{I}$  у пациентов, которые принимали препарат за 7 дней до введения  $^{131}\text{I}$ , по сравнению с больными, не получавшими анти тиреоидных препаратов (только в 75,5% случаев) [24]. В другом исследовании было показано, что наибольший процент низкой эффективности  $^{131}\text{I}$  был у пациентов, продолжавших прием анти тиреоидных препаратов во время лечения  $^{131}\text{I}$  [29]. В более поздних исследованиях установлено, что радиопротективный эффект пропилтиоурацила сохраняется в течение 7—55 дней после окончания приема анти тиреоидных препаратов [66].

Очевидно, что пропилтиоурацил приводит к относительной резистентности тканей ЩЖ к  $^{131}\text{I}$ . В случае, если прием пропилтиоурацила не был прекращен как минимум за 2 нед до начала терапии  $^{131}\text{I}$ , следует применять большие дозы изотопа с целью преодоления радиорезистентности.

Введение  $^{131}\text{I}$  больным с БГ ассоциировано с транзиторным повышением уровня антител к рецепторам ТТГ [22, 54]. В литературе обсуждается возможный иммуносупрессивный эффект анти тиреоидных препаратов на продукцию антител к рецепторам ТТГ [22, 71]. Некоторые исследования показали что метимазол влияет на продукцию антител к рецепторам ТТГ, снижая их концентрацию [50].

V. Atrade и соавт. [10] установили, что снижение базального уровня антител, вызванное метимазолом до начала терапии  $^{131}\text{I}$ , снижает  $^{131}\text{I}$ -индуцированное повышение уровня антител. Клиническое значение увеличения уровня антител после применения  $^{131}\text{I}$  остается невыясненным. L. Chiovato и соавт. [22] предположили, что повышение уровня антител после терапии  $^{131}\text{I}$  вызвано высвобождением молекул рецепторов ТТГ из разрушенных фолликулярных клеток. Поскольку рецепторы к ТТГ являются мембранными белками,  $^{131}\text{I}$ -индуцированное повышение уровня антител к ним является маркером разрушения клеток и, возможно, благоприятным прогностическим фактором при лечении  $^{131}\text{I}$ . A. Kung и соавт. [50] исследовали влияние введения метимазола до  $^{131}\text{I}$  на прогрессирование ЭО. Согласно их данным, несмотря на то что метимазол предупреждает повышение уровня антител после  $^{131}\text{I}$ , это не влияет на течение ЭО.

Исследования о влиянии на исход лечения анти тиреоидными средствами, проводимого после  $^{131}\text{I}$ , менее многочисленны. Было показано, что высокий уровень свободного  $T_4$  через 1 мес после назначения  $^{131}\text{I}$  и/или необходимость временного назначения пациенту тиреостатической терапии сопряжены с высоким риском рецидива тиреотоксикоза [5].

#### Заключение

Эндокринная офтальмопатия — ассоциированное с БГ самостоятельное аутоиммунное заболевание, которое значительно снижает качество жизни пациента и в тяжелых случаях ведет к потере зрения. Перспективным методом лечения БГ является терапия  $^{131}\text{I}$ . Однако его использование ограничено в связи с мнением многих авторов о том, что  $^{131}\text{I}$  способствует прогрессированию офтальмопатии. В данной статье проведен обзор имеющихся исследований о влиянии терапии  $^{131}\text{I}$  на течение ЭО. Согласно обзору литературы, мнения авторов на проблему не совпадают, что, вероятно, вызвано разной методологией исследований, разными подходами к диагностике офтальмопатии, определению тяжести и активности

процесса, отсутствием общепринятой классификации. В настоящее время основным методом лечения тиреотоксикоза при БГ большинство исследователей признают применение  $^{131}\text{I}$ , однако с целью снижения возможного риска прогрессирования офтальмопатии или ее возникновения рекомендуют проводить терапию ГК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкаина А. Ф. // Эндокринная офтальмопатия. — М., 2004. — С. 39—40.
2. Гарбузов П. И., Дроздовский Б. Я., Тимохина О. В. и др. // Материалы науч.-практ. конф. "Наследие Чернобыля". — Калуга, 2006. — С. 122—124.
3. Дедов В. И., Дедов И. И., Степаненко В. Ф. // Радиационная эндокринология. — М., 1993. — С. 76—89.
4. Ильин Л. А. // Радиационная медицина. — М., 2002. — Т. 3. — С. 31—46.
5. Фадеев В. В., Дроздовский Б. Я., Гусева Т. Н. // Пробл. эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 1. — С. 3—10.
6. Цыб А. Ф., Будагов Р. С., Замулаева И. А. // Радиация и патология. — М., 2005. — С. 341.
7. Aizawa Y., Yoshida K., Kaise N. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 4. — P. 517—522.
8. Alexander E. K., Larsen P. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 1073—1077.
9. Allahabadia A., Daykin J., Holder R. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1038—1042.
10. Andrade V. A., Gross J. L., Maia A. L. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 151. — P. 467—474.
11. Aron-Rosa D., Perez R., Abitbol Y. // M. Prob. in Ophthalmol. — 1975. — Vol. 14. — P. 432—434.
12. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F. et al. // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 321, N 20. — P. 1349—1352.
13. Bartalena L., Bogazzi F., Tanda M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 133. — P. 507—512.
14. Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 11. — P. 521—536.
15. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F. et al. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 73—78.
16. Bartalena L., Marcocci C., Tanda M. L. et al. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — P. 632—639.
17. Bartalena L., Marcocci C. et al. Graves Disease — Pathogenesis and Treatment. — Boston, 2000. — P. 279—288.
18. Bartley G. B., Fatourechi V., Kadrmas E. F. et al. // Am. J. Ophthalmol. — 1995. — Vol. 120. — P. 511—517.
19. Bonnema S. J., Bartalena L., Toft A., Hegedus L. // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 147. — P. 1—11.
20. Burch H. B., Solomon B. L., Cooper D. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 3016—3021.
21. Cawood T., Moriarty P., O'Shea D. // Br. Med. J. — 2004. — Vol. 329. — P. 385—390.
22. Chiovato L., Fiore E., Vitti P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 40—46.
23. Cooper D. S. // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 459—468.
24. Crooks J., Buchanan W. W., Wayne E. et al. // Br. Med. J. — 1960. — Vol. 1. — P. 151—154.
25. Dederichs B., Dietlein M., Jenniches-Kloth B. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2006. — Vol. 114. — P. 366—370.
26. DeGroof L., Manglabrukes A., McCormick M. // J. Endocrinol. Invest. — 1990. — Vol. 13. — P. 111—118.
27. Eckstein A., Quadbeck B., Mueller G. et al. // Br. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 87, N 6. — P. 773—776.
28. Eckstein A. K., Plicht M., Lax H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 3464—3470.
29. Einhorn J., Saterberg N.-E. // Acta Radiol. — 1962. — Vol. 58. — P. 161—167.
30. Esfahani A. F., Kakhki V. R., Fallahi B. et al. // Hell. J. Nucl. Med. — 2005. — Vol. 8. — P. 158—161.
31. Farid N. R., Marga M. // J. Endocrinol. Invest. — 2003. — Vol. 26. — P. 570—574.
32. Fenzi G. F., Hashizume K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1979. — Vol. 48. — P. 572—576.
33. Fernandez-Sanchez J. R., Rosell J. et al. // Br. J. Surg. — 1993. — Vol. 80. — P. 1134—1136.
34. Forsberg A. // Acta Radiol. — 1950. — Vol. 33. — P. 296—304.
35. Franklyn J. A., Daykin J., Drolc Z. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1991. — Vol. 34. — P. 71—76.
36. Franklyn J. A., Daykin J., Holder R., Sheppard M. C. // Quart. J. Med. — 1994. — Vol. 88. — P. 175—180.
37. Gorman C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 340—342.
38. Gupta M. K., Perl J., Beham R. et al. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11. — P. 959—965.
39. Hadj-Kacem H., Ballassoned M., Bougacha-Elleuch N. et al. // Clin. Immunol. — 2001. — Vol. 101, N 3. — P. 361—365.
40. Hamilton H. E., Schutz R. O., Gowil E. L. // Arch. Intern. Med. — 1960. — Vol. 105. — P. 675—685.
41. Hedley A. J., Lazarus J. H., McGhee S. M. et al. // J. Roy. Coll. Physicians Lond. — 1992. — Vol. 26. — P. 348—351.
42. Hetzel B. S., Mason E. K., Kwan W. H. // Aust. J. Med. — 1967. — Vol. 17. — P. 307—311.
43. Heufelder A., Joba W. // Strabismus. — 2000. — N 2. — P. 101—111.
44. Jarlov A. E., Hegedus L., Kristensen L. O. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1995. — Vol. 43. — P. 325—329.
45. Jones B., Kwok L., Kung A. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 8. — P. 701—707.
46. Kamizono S., Hiromatsu Y., Seki N. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2000. — Vol. 52, N 6. — P. 759—764.
47. Kaplan M. M., Meier D. A., Dworkin H. J. // Endocrinol. Metab. Clin. North. — 1998. — Vol. 27. — P. 205—223.
48. Karadimas P., Bouzas E., Mastoranos G. // Acta Med. Austriaca. — 2003. — Vol. 30, N 2. — P. 59—60.
49. Kriss J. P., Pleshakov V., Rosenblum A. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1967. — Vol. 27. — P. 582—593.
50. Kung A., Yau C., Cheng A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79. — P. 542—546.
51. Manso P. G., Furlanetto R. P., Wolosker A. M. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 49—52.
52. Metcalfe R., Weetman A. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1994. — Vol. 40. — P. 67—72.
53. Mole R. H., Philpot J., Hodges G. R. V. // Nature. — 1950. — Vol. 36. — P. 166—1515.
54. Nygaard B., Knudsen J. H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2926—2930.
55. Ozata M., Bayhau H., Bingol N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 3634—3638.
56. Pequegnat E. P., Mayberry W. E. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1967. — Vol. 42. — P. 802—811.
57. Perros P., Crombie A. L., Matthews J. N., Kendall-Taylor P. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1993. — Vol. 38. — P. 367—372.
58. Perros P., Kendall-Taylor P., Neoh C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 5321—5323.
59. Pinchera A., Bartalena L., Marcocci C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 342—345.
60. Stassi G., De Mara R. // Nat. Rev. Immunol. — 2002. — N 3. — P. 195—204.
61. Stridama V., DeGroot L. J. // Am. J. Med. — 1989. — Vol. 87. — P. 70—73.
62. Tallstedt L., Lundell G., Topping O. et al. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326. — P. 1733—1738.
63. Tallstedt L., Lundell G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130. — P. 494—497.
64. Teng W.-P., Stark R., Munro A. J. et al. // Acta Endocrinol. — 1990. — Vol. 122. — P. 233—240.
65. Turner J., Sadler W., Brownlie B., Rogers T. // Eur. J. Nucl. Med. — 1985. — Vol. 11. — P. 191—193.
66. Tuttle R. M., Patience T., Budd S. // Thyroid. — 1995. — Vol. 5. — P. 243—247.
67. Utiger R. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 138. — P. 368—370.
68. Vaidya B., Oakes E. J. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2003. — Vol. 58, N 6. — P. 732—735.
69. Vestergaard P. // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 146. — P. 153—161.
70. Villanueva R., Inzerillo A., Tomer V. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 9. — P. 791—798.
71. Volpe R. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4. — P. 217—223.
72. Weltman A., Wiersinga W. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1998. — Vol. 49, N 1. — P. 11—12.
73. Wiersinga W. M., Prummel M. F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 501—503.

Поступила 17.04.08