

РАЗДЕЛ 3

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Пострадиационный гипотиреоз (Научный обзор)

Цыб А.Ф., Матвеенко Е.Г., Нестайко Г.В., Горобец В.Ф.

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

В работе дан анализ современных представлений о механизме развития, методах диагностики и показателях радиогенного риска гипотиреоидных состояний, индуцированных воздействием внешнего и внутреннего ионизирующих излучений на ткань щитовидной железы.

Radiation associated hypothyroidism (Scientific review)

Tsyb A.F., Matveenko E.G., Nestaiko G.V., Gorobets V.F.

Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk

The authors analyse current concepts of mechanisms of development, diagnostic methods and indicators of radiogenic risk of hypothyroidism due to exposure of thyroid tissue to external and internal radiation.

Щитовидная железа (ЩЖ), располагаясь на первых четырех кольцах трахеи, подвергается воздействию больших доз ионизирующей радиации при выполнении дистанционной лучевой терапии лимфом и опухолям шеи [16, 59, 72, 78, 90, 111, 140, 162, 171, 212]. В отдаленные сроки после этого вида лечения у многих больных лимфогранулематозом и опухолями гортани происходит возрастание уровня тиротропина (ТТГ) в крови, первично обусловленное снижением гормонопродуцирующей функции тиреоцитов [4, 7, 31, 94, 101, 182, 202]. Более того, применение радионуклидов йода для лечения больных тиреотоксикозом также сопровождается риском развития гипотиреоидных состояний [3, 50-53, 107-110, 121, 122]. Наконец, у жителей Маршалловых островов, поглотивших в детстве значительные количества радиоизотопов йода, в отдаленные сроки после взрыва водородной бомбы были диагностированы признаки гипотиреоза [41-43, 61-67, 125, 126, 129-132].

Нарушения функции щитовидной железы в ответ на воздействие внешнего и внутреннего ионизирующего излучений по механизму своего развития и клиническим проявлениям отличаются от наследственного гипотиреоза и приобретенных гипотиреоидных состояний другого происхождения [7, 31, 55, 60, 68, 72, 121, 122, 165]. Это послужило основанием для выделения новой нозологической единицы - пострадиационного гипотиреоза - в качестве самостоятельного заболевания щитовидной железы. В последние годы, особенно после аварии на Чернобыльской АЭС, на страницах отечественных и зарубежных журналов активно обсуждают проблемы, связанные с возможностью развития пострадиационного гипотиреоза у лиц, инкорпорировавших радионуклиды йода из внешней среды [4-6, 10, 17-23, 27, 29, 33, 35, 37, 38, 41-43, 61-67, 129-131, 175, 176].

Все вышеизложенное послужило основанием для анализа современных представлений о ме-

ханизме развития, методах диагностики и показателях радиогенного риска гипотиреоидных состояний, индуцированных воздействием внешнего и внутреннего ионизирующих излучений на ткань щитовидной железы.

Роль внешнего облучения в развитии пострадиационного гипотиреоза: данные клинических исследований. Впервые H.Felix в 1961 году сообщил об одном случае микседемы через 6 лет после лучевой терапии рака гортани [88]. Позднее, в 1965 году, J.Markson и G.Flatman описали клинические признаки гипотиреоза 5 больных через 4-36 месяцев после дистанционной гамма-терапии злокачественных опухолей шеи [138]. В этом же году J.Logan сообщил о нескольких случаях понижения функции щитовидной железы в отдаленные сроки после облучения шеи у больных лимфомами [135]. В 1966 году W.Rogoway с соавторами описали развитие микседемы у одного больного лимфогранулематозом в отдаленные сроки после курса лучевой терапии [170].

Такие данные подтвердили заключения патоморфологических исследований, согласно которым в отдаленные сроки после облучения области шеи в дозах 2250-4300 сГр развиваются признаки атрофии тиреоидных фолликулов [133, 134]. Позднее вывод о деструктивном действии внешнего облучения на ткань щитовидной железы был подтвержден и результатами экспериментальных исследований [34, 47, 144, 172, 185, 203]. Было установлено, что эпителиальные клетки тиреоидных фолликулов являются достаточно радиорезистентными. Однако, в отдаленные сроки после облучения щитовидной железы в дозах 60-70 Гр в этих клетках развиваются деструктивные изменения, обусловленные фиброзом мелких сосудов. Это и приводит к снижению функционального состояния щитовидной железы. Признаки пострадиационного гипотиреоза появляются через 6-7 месяцев после внешнего облучения и в относительно меньших (10-12 Гр) дозах [7, 11, 16, 32, 34].

Новый этап в изучении взаимосвязи между радиацией и развитием нарушений функционального состояния щитовидной железы начался с применением радиоиммунологических методов определения концентрации тироксина (T4), трийодтиронина (T3) и ТТГ в крови. Впервые E.Glatstein с соавт. [94] показали, что у 59 из 74 больных лимфогранулематозом в отдаленные сроки после облучения шеи происходит достоверное возрастание уровня ТТГ в крови. При этом у 11% больных, наряду с увеличением ТТГ, отмечалось и уменьшение содержания в крови тироксина (T4). Это свидетельствовало о высоком риске развития пострадиационного гипотиреоза после курса лучевой терапии у данного контингента больных [119, 137].

Позднее D.Prager с соавт. [163] также показали, что у 5-ти из 23-х больных лимфомой Ходжкина в отдаленные сроки после лучевой терапии имело место достоверное уменьшение концентрации T4 крови. Это сопровождалось резким возрастанием уровня ТТГ. Вывод о развитии пострадиационного гипотиреоза был подтвержден и в работе T.Fuks с соавторами [92], результаты которой были опубликованы в 1976 году. В течение следующих 10 лет (1976-1985 гг.) была выполнена серия проспективных исследований, посвященных оценке функционального состояния щитовидной железы в отдаленные сроки после дистанционной гамма-терапии больных лимфогранулематозом. Результаты этих исследований суммированы в таблице 1.

Как видно из таблицы, у 13-88% больных через 6 месяцев - 5 лет после дистанционной лучевой терапии развиваются значительные изменения в содержании ТТГ и T4 крови. При этом в большинстве случаев имеют место признаки компенсированного, а у 5-25% больных - декомпенсированного гипотиреоза.

Заключение о нарушениях функционального состояния щитовидной железы в отдаленные сроки после облучения было сформулировано и в работах по оценке гормонального статуса у больных опухолями гортани [79, 92, 123, 127, 150, 177]. Гипофункция щитовидной железы, развивающаяся после дистанционной лучевой терапии области головы и шеи, рассматривается как одно из наиболее частых осложнений этого метода лечения [7, 21, 31, 101, 120, 190, 191].

К настоящему времени разработаны схемы заместительной терапии недостаточности функции щитовидной железы и ее профилактики при лучевой терапии у больных лимфогранулематозом и раком гортани. По данным МРНЦ РАМН, доза тиреоидина 0,2 г в сутки в течение 3-6 месяцев после лучевой терапии достаточна для восстановления уровня тиреоидных гормонов в крови, а доза 0,6-0,8 г в сутки во время лучевой терапии - предупреждает развитие гипотиреоза. В мировой практике в настоящее время для заместительной терапии пострадиационного гипотиреоза используется L-тироксин. Критерием корректиности такой терапии является нормализация уровня ТТГ крови [48, 68, 70, 78, 111, 168].

Роль радионуклидов йода в развитии пострадиационного гипотиреоза: данные клинических исследований. Радионуклиды йода быстро накапливаются в ткани щитовидной железы [4-6, 14, 17-20, 24, 27, 30, 149]. Они концентрируются, в основном, в коллоиде фолликулов и постепенно используются в качестве неорганического компонента для синтеза тиреоидных гормонов [5, 24, 44, 46, 61, 62]. Вследствие этого выведение радио-

нуклидов йода из щитовидной железы происходит со значительно меньшей скоростью, чем их накопление. В результате высокой органотропности, при поступлении в кровь даже сравнительно неболь-

ших количеств радионуклидов йода, в щитовидной железе формируются высокие поглощенные дозы [6, 7, 12, 18, 31].

Таблица 1
Частота развития гипотиреоза в отдаленные сроки после дистанционной лучевой терапии у больных лимфогранулематозом (по данным литературы)

Авторы исследования (год публикации)	Количество больных	Из них - относительное число больных (%) с нарушениями уровня гормонального статуса		
		Первичный гипотиреоз (уменьшение T4, возрастание ТТГ)	Компенсированный гипотиреоз (увел. ТТГ на фоне норм. уровня T4)	Всего относительное число больных (%) с нарушением тиреоидного статуса
Glatstein et al. (1971)	162	-	44	44
Prager et al. (1972)	23	22	-	22
Fuks et al. (1976)	235	20	44	64
Carmel et al. (1976)	377	-	13	13
Donaldson et al. (1976)	79	15	19	34
Shalet et al. (1977)	32	16	53	69
Slanina et al. (1977)	78	-	17	17
Nelson et al. (1978)	50	20	-	20
Schimpff et al. (1980)	169	25	41	66
Kim et al. (1980)	70	14	19	33
Green et al. (1980)	27	0	37	37
Tamura et al. (1981)	48	8	40	48
Smith et al. (1981)	64	6	31	37
Sutcliffe et al. (1981)	60	10	70	80
Mauch et al. (1983)	37	5	52	57
Holt et al. (1983)	62	10	27	37
Farley (1983)	32	12	31	43
Constine et al. (1984)	119	-	63	63
Devney et al. (1984)	24	21	67	88
Nair et al. (1984)	63	8	29	37
Morgan et al. (1985)	25	8	44	52

Глубина проникновения бета-частиц - основного компонента излучений ^{131}I - составляет всего несколько миллиметров (до 3,3 мм). Поэтому избирательное поглощение этого радионуклида щитовидной железой обусловливает локальное облучение только тиреоидной паренхимы. Гиперактивная щитовидная железа, а также злокачественно измененные (пролиферирующие) тиреоциты обладают большей радиочувствительностью, чем ткань неизмененной железы [49-53, 72, 80, 108, 109, 114, 120, 122, 197]. Все вышеизложенное стало научной основой для широкого применения радионуклидов йода в лечении больных раком щитовидной железы и пациентов с тяжелыми формами тиреотоксикоза.

При использовании ^{131}I в диагностических целях вводимые активности этого радионуклида могут достигать 2,6 МБк (при пероральном введении с целью сцинтиграфического исследования ЩЖ), что при наличии гипертиреоза ведет к лучевой нагрузке на орган до 2,6 Зв [27, 211].

В монографии И.И.Дедова и В.И.Дедова [216] справедливо отмечается наличие очевидного дефицита сведений об эффектах на щитовидную железу малых поглощенных доз, формирующихся при распаде ^{131}I . В многочисленных работах, посвященных диагностическому использованию ^{131}I [109, 110, 139, 143, 188, 204, 206, 213], рассматривается, главным образом, вопрос о возможности канцерогенного эффекта применяемых активностей этого радионуклида. Вместе с тем, согласно данным, приведенным в работах [214, 215], при наблюдениях за людьми, которым в возрасте до 16 лет вводился с диагностической целью радиоийод, у 1,8% из 443 обследованных был выявлен гипотиреоз, причем латентный период составил, в среднем, 14 лет, а средний возраст в момент установления диагноза - 25 лет. Поглощенная доза на ЩЖ в этой группе лиц составила, в среднем, 1,6 Гр. Дозы величиной 0,2-0,5 Гр не приводили в отдаленные сроки после введения ^{131}I (через 14-16 лет) к достоверному повышению случаев раз-

вия гипотиреоза по сравнению с уровнем заболеваемости этой патологией среди населения.

Суммируя изложенные сведения о влиянии на состояние ЩЖ диагностических доз ^{131}I , следует отметить, что вопрос об эффектах малых поглощенных доз от инкорпорированного радиоиода изучен совершенно недостаточно и нужно приветствовать исследования, которые будут проводиться в этом направлении.

При применении ^{131}I в лечебных целях используют дозы радионуклида, равные, в среднем, 185-555 МБк. Это составляет расчетные эквивалентные дозы внутреннего облучения щитовидной железы, равные 40-200 Гр/г ЩЖ. Обычно для достижения клинического эффекта при лечении диффузного токсического зоба средней тяжести используют поглощенные дозы ^{131}I , равные 50,0-60,0 Гр/г ЩЖ, а при тяжелой форме, вызванной смешанной струмой - 70-80 Гр/г ЩЖ [51-53, 96, 121, 184, 188, 189]. Для полной деструкции злокачественно измененной ткани у больных раком щитовидной железы вводят 300-500 МБк ^{131}I . Это позволяет достигнуть очень высоких поглощенных доз внутреннего облучения щитовидной железы - до 300 Гр/г ЩЖ.

К настоящему времени доказана высокая терапевтическая эффективность радиоидтерапии в лечении больных тиреотоксикозом [2, 23, 31, 35, 139, 145, 146, 173, 196]. Однако, применение больших доз ^{131}I сопровождается высоким риском развития пострадиационного гипотиреоза [45, 49-53, 72, 100, 105, 164]. Так, по данным D.Becker [50] относительное число больных с признаками гипотиреоза в течение первого года после радиоидтерапии составляет 5-20% и зависит от количества введенного радионуклида. Дальнейший ежегодный прирост новых случаев пострадиационного гипотиреоза достигает 2,5-3,0% [52, 71, 96, 104, 107-109, 121, 122, 209]. Через 10 лет после проведенного курса лечения более, чем у 50% больных диагностируется снижение функционального состояния щитовидной железы [49, 50, 98, 102, 122, 124, 174, 210].

Относительно недавно D.Becker [50] и J.Konishi с соавт. [122] опубликовали результаты проспективных исследований, вновь подтверждающих вывод о высокой частоте развития гипотиреоза у больных тяжелыми формами тиреотоксикоза в отдаленные сроки после радиоидтерапии. По данным D.Becker, частота пострадиационного гипотиреоза через 15 лет после курса такого лечения составила 22% среди больных, получавших менее 1,8 МБк ^{131}I /г ЩЖ и 55% - среди больных, получивших более 6,5 МБк радиоактивного йода на 1 г ЩЖ. При этом, наиболее выраженный прирост новых случаев гипотиреоза отмечался в течение первых двух лет после радиоидтерапии.

По истечении этого срока пострадиационный гипотиреоз проявлялся с относительно постоянной частотой, равной, в среднем, около 3% в год [50].

J.Konishi с соавт. [122] произвели оценку функции щитовидной железы у 757 больных (233 мужчины и 524 женщины в возрасте 17-75 лет) в течение 20 лет после радиоидтерапии. Количество введенного ^{131}I составляло, в среднем, $7,3 \pm 4,9$ мКи. При этом в ткани щитовидной железы создавалась концентрация ^{131}I , равная 30-90 мКи на 1 г массы железы (в среднем 59 ± 27 мКи/г). Больные обследовались каждые 5 лет. Средний период наблюдений составил $8,3 \pm 8,0$ лет. Через 5 лет после лечения у 13% больных уровень тироксина в крови продолжал оставаться высоким (лечебный эффект отсутствовал), у 63% больных было достигнуто эутиреоидное состояние (хороший лечебный эффект) и у 24% больных через 5 лет после радиоидтерапии был диагностирован гипотиреоз (лечебный эффект + осложнение радиоидтерапии). В дальнейшие сроки наблюдалось линейное увеличение частоты случаев гипотиреоза (около 3% в год). Через 10 и 20 лет относительное число больных с признаками гипотиреоза составило 40% и 53% от общего числа больных, соответственно [122].

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о возможности развития гипотиреоза в отдаленные сроки после применения ^{131}I в лечебных целях. Пострадиационное угнетение функции щитовидной железы определяется не только величиной поглощенной дозы ^{131}I , но и индивидуальной радиочувствительностью ткани щитовидной железы. Это в значительной мере ограничивает возможности прогноза последствий терапевтического применения ^{131}I в отношении развития пострадиационного гипотиреоза у каждого конкретного больного. В связи с вышеизложенным, возрастает роль регулярного клинико-инструментального исследования больных в отдаленные сроки после радиоидтерапии с применением методов оценки концентрации ТТГ и тироксина в крови.

Механизмы развития пострадиационного гипотиреоза: результаты экспериментальных исследований. В обычных условиях активность деления клеток щитовидной железы невелика. Вследствие этого репродуктивной гибели тиреоцитов сразу же после лучевого воздействия не наблюдается [4, 6, 25, 26, 30, 31]. Параметры выживаемости облученных клеток ЩЖ как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* находятся в пределах относительно высоких доз, характерных для большинства эпителиальных железистых клеток млекопитающих.

Развитие пострадиационного гипотиреоза не обусловлено непосредственными (летальными)

эффектами ионизирующих излучений на фолликулярные клетки ЩЖ. Это доказано, в частности, экспериментами по изучению динамики изменений тиреоцитов в ответ на воздействие различных доз внешнего облучения. Наибольшую известность получили опыты на собаках, выполненные I.Doniach [83] еще в 1963 году. Было установлено, что облучение щитовидной железы собак в дозах, не превышающих 1,5 Гр, приводит к развитию дистрофических изменений в тиреоцитах. Эти изменения проявляются в набухании митохондрий, фрагментации ядер и появлении большого количества лизосом в цитоплазме. Такие изменения обратимы и они не приводят к развитию гипотиреоидных состояний в отдаленные сроки после облучения. При облучении ЩЖ в больших дозах (более 5 Гр) в отдаленные сроки после воздействия происходит дегенерация фолликулярного эпителия, развитие интерстициального фиброза и нарастание склеротических изменений в мелких сосудах (артериолах) [128]. Нарушение кровоснабжения тиреоидных фолликулов является фактором, приводящим к резкому снижению функции ЩЖ в отдаленные сроки после облучения в больших (3,0-10,0 Гр) дозах. Эти наблюдения были неоднократно подтверждены в экспериментах на собаках [4, 9, 47, 134], крысах [13, 34] и мышах [31, 55].

Таким образом, развитие пострадиационного гипотиреоза обусловлено не ближайшими эффектами внешнего облучения, а изменениями в ткани щитовидной железы в отдаленные сроки после лучевого воздействия. Они опосредованы первичными (радиогенными) изменениями стенки мелких сосудов и фиброзом межфолликулярной стромы ЩЖ [24, 31, 47, 80, 81, 172]. В отдаленные сроки после облучения признаки дегенерации тиреоцитов наступают после изменений в питающих их кровеносных сосудах [9, 31, 47, 147, 172, 185]. Это и приводит, в конечном счете, к нарушению функции щитовидной железы. Считают, что в относительно ранние сроки (через 6-7 месяцев после облучения в дозах 10-12 Гр) снижение способности части тиреоцитов к синтезу и секреции гормонов (T3 и T4) компенсируется активизацией других фолликулярных клеток щитовидной железы под влиянием возросшего уровня ТТГ крови. Однако в дальнейшем происходит "истощение" клеток щитовидной железы вследствие их функциональной перегрузки. Этому способствуют прогрессирующее нарушение кровоснабжения тиреоцитов [31, 49, 79, 144]. В результате развивается пострадиационный гипотиреоз, начальными признаками которого является возрастание уровня ТТГ крови, а затем - уменьшение концентрации тироксина и трийодтиронина в крови.

В целом, нарушения функции щитовидной железы, индуцированные внешним облучением, раз-

виваются в результате дегенерации мелких сосудов, фиброза межфолликулярной стромы и вторичной дистрофии фолликулярного эпителия. Пострадиационный гипотиреоз относится к отдаленным эффектам лучевого воздействия и проявляется через несколько месяцев и даже лет после облучения [4, 13, 17, 23, 24, 34, 39]. Это патологическое состояние относится к так называемым нестохастическим радиобиологическим эффектам, для которых существует порог облучения. Минимальная доза внешнего облучения, способная индуцировать снижение функции щитовидной железы в отдаленные сроки, составляет около 10 Гр [12, 22, 40, 50, 55, 63, 64, 72, 80, 89].

Особый интерес представляют данные экспериментальных исследований о механизмах развития пострадиационного гипотиреоза в условиях внутреннего облучения щитовидной железы радионуклидами йода. Установлено, что в зависимости от дозы введенных изотопов клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе снижения функции железы, существенно отличаются друг от друга.

Так, при высоких поглощенных дозах ¹³¹I (50-100 Гр/г ЩЖ) к концу 2-й недели эксперимента происходит интерфазная гибель тиреоцитов [203]. На этом основано применение радиоийодтерапии у больных раком щитовидной железы [73-75]. Применение такого вида лечения тем более обосновано, что злокачественно измененные (пролиферирующие) клетки щитовидной железы обладают значительно большей радиочувствительностью, чем нормальные, интерфазные, тиреоциты [4, 6, 14, 31, 57, 58, 86, 179].

Радиогенный некроз ткани щитовидной железы в ранние сроки после внутреннего ее облучения в высоких дозах представляет собой самостоятельный феномен, не имеющий непосредственного отношения к развитию пострадиационного гипотиреоза. При воздействии более низких доз ¹³¹I, применяемых для лечения тиреотоксикозов (20-40 Гр/г ЩЖ), пострадиационный гипотиреоз развивается значительно позднее [4, 34, 35, 50, 72]. В этих случаях формирование недостаточности функции щитовидной железы происходит постепенно и зависит от сочетания различных процессов: радиационно-индуцируемой дистрофии фолликулярных клеток, компенсаторной активации и последующего истощения оставшихся интактными тиреоцитов, склеротических изменений сосудистого русла и фиброза парафолликулярной стромы щитовидной железы.

Так, при использовании терапевтических доз ¹³¹I (25-30 Гр/г ЩЖ) интерфазной гибели тиреоцитов не наступает. В этих условиях в фолликулярных клетках происходит комплекс изменений, заключающийся в 1) повреждении их апикальной

поверхности; 2) нарушении целостности цистерн комплекса Гольджи и лизосом; 3) повреждении митохондрий [5, 31, 51, 53, 80]. Каждый из перечисленных выше радиогенных эффектов и, тем более, их комплекс, приводит к нарушению процессов гормонообразования и замедлению скорости секреции тироксина и трийодтиронина. Одновременно происходит активизация секреторного процесса в другой части тиреоцитов, не вовлеченных в зоны облучения радионуклидами йода [4-6, 31, 34, 35, 208]. Это доказано, в частности, в опытах с введением различных доз ^{131}I собакам и другим экспериментальным животным. Так, по данным I.Wolf [208] при внутреннем облучении щитовидной железы в дозах 50-100 Гр после инъекции собакам ^{131}I значительная часть фолликулярных клеток подвергается некротическим изменениям в первые две недели после воздействия. Однако около 30-50% тиреоцитов сохраняют свою жизнеспособность. В более поздние сроки гибели этих клеток не наблюдается. Гипотиреоз развивается вследствие прогрессирующей атрофии паренхимы железы, наступающей через 2-6 месяцев после радиационного воздействия, в зависимости от дозы облучения. Эксперименты с введением ^{131}I собакам показали также, что высокие поглощенные дозы (10-100 Гр/г ЩЖ) приводят к стойкому угнетению функции щитовидной железы, а в отдаленные сроки - к атрофии ее паренхимы [5, 6]. При дозах менее 10 Гр/г ЩЖ у собак наблюдали активацию функции щитовидной железы, сопровождающуюся гиперплазией железистой ткани [23].

В опытах на мышах J.Van Best [201] изучали радиотоксичность ^{123}I , ^{125}I и ^{131}I , вводимых в количествах 10^2 - 10^4 МБк. Через 15 месяцев после такого воздействия ими было обнаружено 20% уменьшение скорости накопления индикаторных доз ^{131}I щитовидными железами облученных животных по сравнению с контролем (данные радиометрии). Авторы считают, что нарушение функции щитовидной железы связано с повреждением клеточных слоев, окружающих фолликулы.

По данным О.В.Ермаковой и А.В.Ткачева [13] при воздействии относительно небольших доз ^{131}I происходит мозаичное повреждение тиреоцитов. Это приводит к массовому выходу части клеток в парафолликулярное положение. Затем происходит новообразование фолликулов из тиреоцитов, ранее выклинившихся в парафолликулярное положение. Наступившая вследствие этого повторная паренхиматозная трансформация ЩЖ приводит к нарушению морфогенетических и функциональных свойств тиреоцитов в отдаленные сроки после радиационного воздействия. Поврежденные тиреоциты подвергаются хронической тиреотропной стимуляции, что постепенно ведет к функциональному истощению железы.

Одновременно с развитием дистрофических изменений в тиреоцитах, под влиянием внутреннего их облучения радионуклидами йода происходит и ишемическая атрофия паренхимы ЩЖ. Это обусловлено десквамацией эндотелия, пери-васкулярным фиброзом и облитерацией артериол, питающих фолликулы [52, 91, 92, 112]. Фиброз мелких сосудов и межфолликулярной стромы приводит к вторичной дегенерации фолликулярного эпителия и к значительному снижению скорости гормонообразования тиреоцитами. Затем поврежденные клетки фолликулярного эпителия замещаются фиброзной тканью, а сохранившиеся отвечают компенсаторной гипертрофией на стимулирующее действие избытка ТТГ [31, 207].

Считают, что в развитии пострадиационного гипотиреоза определенную роль играют и аутоиммунные процессы [1, 8, 56, 113, 126, 151, 153, 161, 180, 181]. Впервые C.Blagg [56] обнаружил увеличение содержания антимикросомальных антител к ЩЖ в крови больных тиреотоксикозом в отдаленные сроки после радиоийодтерапии. Появление этих аутоантител сопровождалось снижением функции щитовидной железы. Это наблюдение было подтверждено в опытах, выполненных позднее [72, 85, 114, 126]. Было установлено, что применение радиоиода в лечебных целях сопровождается появлением аутоантител к микросомальному антигену тиреоцитов в отдаленные сроки. Такие данные согласуются с результатами морфологических исследований о повреждении апикальной поверхности тиреоцитов в отдаленные сроки после введения ^{131}I [5, 6, 9, 31, 34, 207]. Предполагают, что антитела вырабатываются к тиреоглобулину и микросомальной фракции, утечка которых происходит в результате радиационного разрушения тиреоцитов [188].

Вместе с тем, роль аутоиммунных сдвигов в генезе пострадиационного гипотиреоза не может считаться окончательно доказанной. По данным R.Wilson с соавт. [207] обнаружение в крови аутоантител к тиреоглобулину и к микросомальному антигену тиреоцитов не имеет диагностической ценности в отношении предсказания развития пострадиационного гипотиреоза. К такому же мнению приходят D.Becker [50] и J.Konishi [122] на основании сравнительного анализа данных по изучению динамики изменений аутоантител к щитовидной железе и гормонального спектра (ТТГ, T4 и T3) у больных в отдаленные сроки после радиоийодтерапии.

Таким образом, общим конечным эффектом внешнего и внутреннего облучения щитовидной железы является развитие пострадиационного гипотиреоза. При этом, вследствие более высокой мощности рентгеновского и гамма-облучения, для развития нарушений функционального состояния

щитовидной железы в отдаленные сроки достаточно использования однократного внешнего облучения в дозах около 10 Гр. Для индукции пострадиационного гипотиреоза в условиях инкорпорации радионуклидов йода необходимо достижение поглощенной дозы на щитовидную железу, равной 25-30 Гр.

Отдельные ключевые звенья процесса, приводящего в конечном счете к развитию пострадиационного гипотиреоза при внешнем и внутреннем облучении щитовидной железы, принципиально не отличаются друг от друга. Однако первичные механизмы, от развития которых зависит дальнейшая цепь радиационно индуцированных патологических реакций в ткани щитовидной железы, имеют, по-видимому, существенные особенности в зависимости от вида лучевого воздействия.

Так, ключевым звеном патогенеза пострадиационного гипотиреоза в условиях внешнего облучения является, по-видимому, первичное повреждение эндотелия капилляров и мелких артериол. Как известно, эти клетки имеют низкий порог чувствительности к ионизирующему излучению [25, 31]. Повреждение эндотелиальной выстилки приводит к развитию реактивных изменений сосудистой стенки и ее фиброзу. Эти структурные изменения вызывают микроциркуляторные нарушения и являются причиной угнетения процессов метаболизма в тиреоцитах. В результате развиваются вторичные дистрофические изменения фолликулярных клеток щитовидной железы и нарушение их способности к синтезу и секреции тиреоидных гормонов. Факторами, способствующими развитию пострадиационного гипотиреоза в отдаленные сроки после внешнего облучения, являются фиброзные изменения межфолликулярной стромы щитовидной железы, а также нарушения в системе регуляции "гипофиз - щитовидная железа".

В то же время, развитие гипотиреоза в условиях инкорпорации щитовидной железой радионуклидов йода может быть первично обусловлено радиогенными дистрофическими изменениями значительной части тиреоцитов. На ранних стадиях снижение функциональной активности облученных клеток щитовидной железы компенсируется активацией секреторной способности тиреоцитов, не поглотивших радионуклиды йода и, таким образом, не подвергшихся непосредственному действию ионизирующих излучений. Повышению гормон-продуцирующей способности фолликулярных клеток, не вовлеченных в зоны лучевого воздействия, способствует реактивное возрастание скорости секреции ТТГ. Однако при достаточно высоком числе радиационно поврежденных клеток оставшиеся тиреоциты,

вследствие их постоянно повышенной функциональной нагрузки, постепенно "истощаются". Этому способствует радиогенно индуцируемые изменения стенки мелких сосудов, питающих фолликулы, а также фиброз стромы щитовидной железы [25, 31].

В целом следует отметить, что клеточные механизмы пострадиационного гипотиреоза остаются еще недостаточно изученными. Вместе с тем, можно считать установленным, что, в отличие от канцерогенных эффектов внешнего и внутреннего облучения [4, 6, 11, 18, 26, 31, 32, 50, 80, 81] нарушения функции щитовидной железы в отдаленные сроки после облучения, относятся, несомненно, к нестохастическим эффектам ионизирующей радиации. Об этом свидетельствует также количественный анализ результатов экспериментальных и клинических исследований. Установлено, что пострадиационный гипотиреоз является феноменом, зависящим от дозы облучения, и его развитие связано с превышением определенного порога облучения щитовидной железы.

Клиническая радиобиология пострадиационного гипотиреоза. Для разработки профилактических и лечебных мероприятий, направленных на борьбу с пострадиационным гипотиреозом, необходимы сведения о частоте этого патологического состояния, его зависимости от дозы и мощности облучения, а также - от так называемых "модифицирующих" факторов (возраста, пола и др.). Изучению этих вопросов способствовало использование радиобиологических подходов для анализа данных клинических наблюдений.

Гипотиреоз в отдаленные сроки после дистанционной лучевой терапии. Относительное число больных лимфогранулематозом с нарушениями функции щитовидной железы в отдаленные сроки после облучения области шеи оказалось столь большим (см. таблицу 1), что явилось основанием для предположения об исходно нарушенном гормональном статусе у больных лимфомой Ходжкина. Однако в специально выполненных исследованиях правомерность такого предположения не была подтверждена: показатели содержания ТТГ и Т4 в крови больных лимфогранулематозом не отличаются от возрастной нормы [59, 101, 205, 212]. В этих же работах была показана причинная связь между внешним облучением области шеи в процессе проведения курса рентгеновской и гамма-терапии и появлением лабораторных признаков гипотиреоза у больных лимфогранулематозом. Такие данные стали дополнительным аргументом в пользу существования отдельной нозологической единицы среди других многочисленных заболеваний ЩЖ - пострадиационного гипотиреоза [69, 87, 147, 198]. Этот вывод был подтвержден при количественном анализе результатов прос-

пективных наблюдений за группами больных лимфогранулематозом в отдаленные сроки после лучевой терапии.

Кривая доза-эффект. В экспериментальных исследованиях, выполненных еще в 60-70-х годах, была установлена тесная корреляция между дозой внешнего облучения и частотой радиационно-индуцированных нарушений функции щитовидной железы [9, 83, 172, 185]. Результаты клинических исследований подтвердили существование такой зависимости. В частности, было установлено, что в отдаленные сроки после рентгеновской и гамма-терапии тонзиллитов у детей, когда дозы облучения щитовидной железы не превышали 2-5 Гр, снижения функции щитовидной железы обычно не наблюдается [141, 142]. В то же время после лучевой терапии злокачественных новообразований шеи у детей, когда дозы облучения щитовидной железы достигают 50 Гр и более, через 1-2 года по окончании курса лечения диагностируется значительное число случаев компенсированного гипотиреоза [142, 186, 187]. Такие данные свидетельствуют о том, что для развития пострадиационного гипотиреоза необходимо превышение определенного порога доз лучевого воздействия на ЩЖ.

Для большей корректности выводов о зависимости между дозой облучения и развитием пострадиационного гипотиреоза необходимо было исследовать группы пациентов с одним и тем же заболеванием, но доза облучения ЩЖ у которых существенно отличалась бы друг от друга.

На основании результатов большинства исследований по изучению функции щитовидной железы после лучевой терапии у больных с лимфомами Ходжкина сформулировать определенные заключения о взаимосвязи между дозой облучения и риском развития радиогенного гипотиреоза не представляется возможным. Это связано с использованием стандартных доз лучевой нагрузки, применяемых для лечения лимфогранулематоза (35-40 Гр). Исключением являются результаты трех публикаций, в которых анализируются отдаленные эффекты применения более широкого спектра ионизирующих излучений на функциональное состояние щитовидной железы. Так, E.Glatstein с соавт. [94] показали, что относительное количество больных лимфогранулематозом, с возросшим уровнем ТТГ крови было значительно более высоким (41%, 80 пациентов из 196 обследованных в отдаленные сроки после лучевой терапии) в тех случаях, когда дозы внешнего облучения составляли 40-50 Гр. В то же время среди больных, получавших курс лучевой терапии в дозе 15 Гр (7 человек), нарушений функции щитовидной железы не наблюдалось ни в одном случае. По данным L.Constine с соавт. [69], повышение уровня ТТГ крови наблюдалось только у

17% детей с лимфогранулематозом, получавших курс облучения в суммарной дозе, составляющей 20-26 Гр. В то же время среди больных, получивших дозы, превышающие 35 Гр, относительное число больных с компенсированным гипотиреозом в отдаленные сроки после лучевой терапии достигало 75% (71 человек из 95 обследованных). Еще более убедительные данные, указывающие на зависимость пострадиационного гипотиреоза от дозы облучения, были представлены S.Hancock с соавторами [101]. В этой статье сообщаются результаты проспективного (25-летнего) исследования функции щитовидной железы у 1787 больных лимфогранулематозом, среди которых 810 пациентов получали курс лучевой терапии, 920 - лучевой и химиотерапии и 57 - только химиотерапии. В течение 25-летнего периода наблюдений всего было зарегистрировано 513 случаев гипотиреоза, среди которых только один больной не получал курса лучевой терапии. Риск развития компенсированного гипотиреоза среди больных, облученных в дозе 7,5-30 Гр, был равен 27% за 20-летний период. В то же время среди пациентов, получивших курс лучевой терапии в дозе 30 Гр и более, этот показатель достигал 44%. Аналогичная зависимость между дозой облучения и эффектом была установлена и при изучении частоты развития декомпенсированного гипотиреоза. Среди больных, не подвергавшихся облучению, эта величина составляла всего лишь 2%. В то же время среди получавших курс лучевой терапии в дозах 7,5-30 Гр частота развития декомпенсированного гипотиреоза достигала 5%, а при облучении в дозах превышающих 30 Гр - 20%.

Представленные выше данные свидетельствуют о прямо пропорциональной зависимости между дозой облучения и частотой развития нарушений функции щитовидной железы у больных лимфогранулематозом. Они являются дополнительным подтверждением правомерности концепции о существовании отдельной нозологической формы среди заболеваний ЩЖ - пострадиационного гипотиреоза.

Роль лимфографии. Препараты, применяющиеся для контрастирования лимфатической системы, содержат большое количество йода и медленно выводятся из организма больного [15]. Вместе с тем хорошо известны побочные эффекты йодидов на функцию щитовидной железы [72, 161, 200]. В частности, не требует дополнительных доказательств эффект Wolff-Chaikoff, проявляющийся в ингибирующем влиянии больших доз нерадиоактивного йода на процессы гормонообразования в клетках щитовидной железы. В этой связи определенного внимания заслуживает анализ исследований по изучению возможного влияния лимфографии на показатели частоты развития ра-

диогенного гипотиреоза у больных лимфогранулематозом.

Впервые E.Glatstein с соавт. [94] произвели оценку частоты нарушений функции щитовидной железы после курса лучевой терапии у больных лимфомами и у пациентов контрольной группы с опухолями головы и шеи. Было установлено, что этот показатель был более высоким у больных лимфомами, которым, в отличие от пациентов контрольной группы, выполнялось рентгеноконтрастное исследование лимфатической системы. На основании результатов проведенного исследования было сформулировано заключение о том, что лимфография, сопровождающаяся введением в организм дополнительных количеств йода, способствует развитию пострадиационного гипотиреоза [94]. Однако это мнение не стало общепризнанным (таблица 2).

Как видно из таблицы, в трех из восьми известных нам исследований аргументируется вывод о роли лимфографии как факторе, способствующем развитию гипотиреоза в отдаленные сроки после лучевой терапии. Так, S.Shalet с соавт. [183] установили, что у детей с лимфогранулематозом гипотиреоз в отдаленные сроки после лучевой терапии развивается значительно чаще в тех случаях, когда больным выполнялась лимфография (92% обследованных), чем у пациентов, которым это исследование не производили (45%). К аналогичным заключениям пришли также M.Kaplan с соавт. [118] на основании изучения уровня ТТГ в отдаленные сроки после лучевой терапии у больных раком гортани и N.Nair с соавт. [154] - у больных лимфогранулематозом. Такие данные, однако, не были подтверждены в работах S.Schimpff с соавт. [178], K.Tamura с соавт. [199], R.Devney с соавт. [77] и I.Fleming с соавт. [90]. Согласно результатам этих исследований, относительное число больных с увеличением уровня ТТГ крови в отдаленные сроки после облучения области шеи было одинаковым в группах пациентов вне зависимости от того, выполнялось ли им лимфографическое исследование. Наконец, по данным D.Green с соавт. [97] лимфография оказывает "защитный" эффект, препятствуя развитию пострадиационного гипотиреоза у детей с лимфогранулематозом. S.Hancock с соавт. [101] на основании анализа 573 случаев пострадиационного гипотиреоза у 1787 больных лимфогранулематозом не смогли прийти к определенным заключениям о роли лимфографии в развитии нарушений функционального состояния щитовидной железы в отдаленные сроки после лучевой терапии.

Таким образом, до сих пор не установлено, оказывает ли какое-либо влияние использование рентгеноконтрастных средств на предрасположен-

ность щитовидной железы к деструктивному воздействию ионизирующих излучений. Ряд теоретических умозаключений, а также отдельные результаты клинических наблюдений указывают на повреждающее действие лимфографии как фактора, способствующего развитию пострадиационного гипотиреоза [118, 154, 183]. Однако данные других публикаций, в том числе основанных на анализе большого клинического материала [178, 101] - не позволяют согласиться с такими выводами.

Роль других факторов в развитии пострадиационного гипотиреоза. При разработке профилактических мероприятий, направленных на предотвращение последствий пострадиационного гипотиреоза, определенное внимание уделяют оценке таких факторов, как возраст, пол, применение химиотерапии и др. в развитии нарушений функции щитовидной железы у больных в отдаленные сроки после лучевой терапии.

Возраст. По данным E.Glatstein с соавт. [94] у 48% больных лимфогранулематозом и другими лимфомами, получавших курс лучевой терапии на область шеи в возрасте до 20 лет, в отдаленные сроки (через 1-2 года после окончания лечения) отмечается возрастание уровня ТТГ в крови. В то же время у больных старше 20 лет частота компенсированного гипотиреоза в отдаленные сроки после облучения оказалась достоверно более низкой и составляла только 33%. Подобная тенденция, указывающая на большую предрасположенность больных молодого возраста к пострадиационному гипотиреозу, была описана и D.Green с соавт. [97]. Однако в большинстве других исследований какой-либо зависимости между возрастом больных и частотой нарушений функции щитовидной железы в отдаленные сроки после лучевой терапии установлено не было [69, 154, 155, 178]. S.Hancock с соавт. [101] считает, что делать окончательные выводы о предрасположенности лиц разного возраста к пострадиационному гипотиреозу было бы преждевременным. Ими было показано, что частота развития этого патологического состояния у детей младшего возраста (5-10 лет) в отдаленные сроки после дистанционной лучевой терапии лимфогранулематоза была более низкой, чем у подростков (15-16 лет). Однако подросткам выполняли облучение в значительно больших дозах (35-40 Гр), чем детям (менее 20 Гр). Вместе с тем, несмотря на одинаково высокие дозы облучения, в отдаленные сроки после гамма-терапии лимфогранулематоза у лиц старше 40 лет частота развития пострадиационного гипотиреоза оказалась значительно более низкой (17%), чем у подростков и молодых людей (39%).

Таким образом, в целом у детей и подростков риск развития нарушений функции щитовидной железы в отдаленные сроки после внешнего облучения

Таблица 2

Частота развития пострадиационного гипотиреоза в отдаленные сроки после применения ^{131}I для лечения тиреотоксикоза (по данным литературы)

Авторы публикаций	Относительное число больных с признаками гипотиреоза (%) в разные сроки после окончания первого курса лечения (годы)											
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	20
Miyake et al. (1966)				8,2								
Shizume et al. (1965)					13,0							
Matsuoka et al. (1967)						19,0						
Konishi (1970)						27,0						
Hara et al. (1973)	8,7					15,0						
Anno et al. (1975)	9,4					18,0						
Kubo et al. (1977)	4,0					14,0						
Saito et al. (1979)						21,0						
Hamada et al. (1979)							29,0					
Yoshii et al. (1981)	16,0						22,0					
Konishi (1989)	24,0						40,0					
Becker (1989)	26,0					41,0						

чения - значительно более высокий, чем у взрослых людей.

Пол. По данным ряда исследований, частота развития пострадиационного гипотиреоза у мужчин не отличается от аналогичной величины у женщин [69, 94, 178]. Такое заключение, по-видимому, было связано с недостаточным количеством наблюдений (около 120-150 человек) в каждом из цитированных выше исследований. По данным S.Hancock с соавт. [101], основанным на анализе отдаленных результатов лучевой терапии у 1787 больных лимфогранулематозом, риск развития пострадиационного гипотиреоза у женщин в 1,6 раза превышает аналогичный показатель у мужчин.

Сроки после облучения. У отдельных больных первые признаки гипотиреоза могут быть диагностированы уже через 6-7 месяцев после окончания курса лучевой терапии [69, 82, 90]. Однако выраженные нарушения функционального состояния щитовидной железы с наибольшей частотой развиваются к концу второго - началу третьего года после облучения [101, 178]. По данным S.Schimpff с соавт. [178] частота случаев пострадиационного гипотиреоза у больных лимфогранулематозом постепенно нарастает к концу пятого года после окончания курса лучевой терапии. Затем этот показатель достигает плато и в последующие годы число случаев гипотиреоза остается прежним. Такие данные не согласуются с результатами работы S.Hancock с соавт. [101]. Ими было показано, что и в более отдаленные сроки после облучения среди больных лимфогранулематозом можно ожидать новых случаев возникновения гипотиреоза. При этом имеется определенная зависимость между динамикой нарастания относительного числа больных с нарушениями функционального статуса и дозой облучения. Так, среди больных лимфогранулематозом, получивших курс лучевой терапии в дозах 7,5-30 Гр, к концу пятилетнего периода вероятность развития пострадиационного гипотиреоза действительно достигает плато, однако и в более отдаленные сроки (через 10-15 лет) были диагностированы отдельные случаи резкого увеличения уровня ТТГ в крови. Вероятность развития новых случаев пострадиационного гипотиреоза в более отдаленные сроки после облучения (через 5-12 лет после окончания курса лучевой терапии) была особенно высокой у больных, облученных в дозах, превышающих 30 Гр. Так, к концу второго года после облучения частота случаев гипотиреоза у этих больных составляла 18%, к концу 3-го года - 25%, к концу 5-го года - около 30%. Однако эта величина продолжала нарастать и через 10 лет после облучения. Она достигала пика (44%) лишь через 20 лет после окончания курса лучевой терапии.

Такие данные свидетельствуют о необходимости постоянного изучения уровня содержания тироксина и тиреотропного гормона у больных, получивших курс лучевой терапии на область шеи. Этот подход позволяет своевременно диагностировать нарушения функции щитовидной железы и, при необходимости, назначить заместительную гормональную терапию.

Эффекты химиотерапии. Показатели риска формирования тиреоидной недостаточности у больных лимфогранулематозом, получавших только курс лучевой терапии, и у пациентов, у которых этот вид лечения сочетался с применением химиотерапевтических препаратов, существенно не отличаются друг от друга [69, 147, 178]. В то же время в отдаленные сроки после химиотерапии лимфогранулематоза, не сочетавшейся с лучевым лечением, признаки гипотиреоза отсутствуют. Так, по данным S.Hancock с соавт. [101], лишь у одного из 57 больных лимфогранулематозом, получавших только курс химиотерапии, в отдаленные сроки появились признаки компенсаторного гипотиреоза. В то же время, примерно, у 30% больных, получавших курс лучевой терапии (254 больных из 810 обследованных) или находившихся на комбинированном лечении (258 из 920 больных) в отдаленные сроки после облучения были диагностированы признаки снижения функции щитовидной железы.

В целом, результаты исследований по оценке развития гипотиреоза под влиянием больших доз внешнего облучения (более 10 Гр) на щитовидную железу позволяют прийти к следующим заключениям. Высокая частота формирования тиреоидной недостаточности у больных лимфогранулематозом в отдаленные сроки после курса лучевой терапии свидетельствует о патогенетической взаимосвязи этого клинического синдрома с эффектами ионизирующих излучений. В большинстве случаев пострадиационный гипотиреоз является компенсированным и проявляется только в возрастании уровня ТТГ крови. Однако у 10-15% больных в отдаленные сроки после лучевой терапии развивается декомпенсированный гипотиреоз, сопровождающийся и уменьшением концентрации тиреоидных гормонов крови [190-195].

Применение радиоиммунологических методов изучения гормонального статуса у больных в отдаленные сроки после облучения щитовидной железы позволяет своевременно диагностировать нарушения функции щитовидной железы. С помощью этих же методов была установлена зависимость между дозой облучения и частотой развития пострадиационного гипотиреоза у больных лимфогранулематозом. Показатели риска развития пострадиационного гипотиреоза у детей значительно превышают аналогичные величины у взрослых.

При этом вероятность развития этого патологического состояния у женщин в 1,6 раза выше, чем у мужчин. Частота формирования нарушений тиреоидной функции особенно высока в первые 5 лет после окончания курса лучевой терапии. Однако риск развития пострадиационного гипотиреоза остается достаточно высоким и в более отдаленные сроки после облучения.

Гипотиреоз в отдаленные сроки после радиоидтерапии. Проспективные наблюдения за больными, получавшими ^{131}I в лечебных целях, позволили произвести строгий количественный анализ закономерностей развития нарушений функции щитовидной железы, подвергнутой внутреннему облучению [204, 206, 209].

Кривая доза-эффект. Введение ^{131}I в дозах, эквивалентных 270 Гр/г ЩЖ и более приводит в течение первого года к полному разрушению ткани щитовидной железы [31]. У всех больных, проходивших курс такого лечения, развивается гипотиреоз [50, 122]. Радиоидтерапия в столь высоких дозах применяется только у больных раком ЩЖ и преследует цель добиться разрушения злокачественно измененных клеток. Резкое угнетение функции ЩЖ в ранние сроки после такого вида лечения в строгом смысле этого слова не является признаком пострадиационного гипотиреоза, а представляет собой следствие лучевого некроза клеток ЩЖ.

Гипотиреоидные состояния, обусловленные не непосредственным летальным эффектом ^{131}I , а вторичными дистрофическими изменениями тиреоцитов в отдаленные сроки после радиоидтерапии развиваются под влиянием значительно меньших доз введенной радиоактивности. Однако и в этих случаях вероятность снижения гормонопродуцирующей активности фолликулярных клеток ЩЖ весьма высока [4, 6, 49-52, 62-67, 129-132, 156]. Так, согласно материалам, опубликованным Национальным комитетом защиты от радиации (США), вероятность гипотиреоза повышается одновременно с увеличением дозы ^{131}I : от наименьшей - при дозах введенного ^{131}I , равной 0,96-1,85 МБк/г, до максимальной - при дозах - 7,4-8,3 МБк/г [156]. Риск возникновения гипотиреоза во всех группах был наибольшим в 1-й год после радиоидтерапии. Этот показатель находился в пределах от приблизительно 6% в год при эквивалентной дозе, равной 30-34 Гр/г ЩЖ, до - 21% в год у больных, получивших дозы, равные 150-170 Гр/г ЩЖ. Через 3 года вероятность гипотиреоза при дозах менее 100 Гр/г ЩЖ составляла 2,3% в год по сравнению с 4,4% в год для больных, получивших дозы 120-170 Гр/г ЩЖ.

D.Becker с соавторами [53] на основании результатов собственных проспективных исследований и анализа данных литературы рассчитали ве-

роятность развития гипотиреоза после однократного воздействия ^{131}I . Ими было постулировано существование линейной связи между поглощенной дозой на щитовидную железу и риском развития пострадиационного гипотиреоза в первые 5 лет после радиотерапии. Согласно этим расчетам, при поглощенных дозах, меньших 25 Гр, риск развития пострадиационного гипотиреоза в отдаленные сроки после радиоидтерапии практически отсутствует. Это согласуется с выводами большинства исследований по оценке клинических эффектов лечебного применения ^{131}I у больных тиреотоксикозом [45, 93, 108, 122]. По данным D.Becker с соавт. [53] абсолютный риск пострадиационного гипотиреоза в отдаленные сроки после применения ^{131}I в дозах, превышающих 25 Гр, составляет, в среднем, $4,6 \times 10^{-6}/\text{сГр}\cdot\text{год}$. Однако оценка этого показателя продолжает оставаться предметом дискуссий [121, 127]. Количество исследований, основанных на анализе зависимости доза-эффект слишком мало, чтобы дать хотя бы приблизительный прогноз частоты развития гипотиреоза в отдаленные сроки после радиоидтерапии. Кроме того, вероятность развития этого патологического состояния зависит не только от дозы введенного радионуклида, но и от возраста и пола больного, индивидуальной чувствительности ткани щитовидной железы к ^{131}I и от множества других факторов. Так, заметной устойчивостью к радиоактивному йоду отличается токсический узловатый зоб. У таких больных автономные узлы подавляют функцию остальной части щитовидной железы. Исходя из этого, в данном случае может потребоваться в 2-3 раза более высокая доза, чем при базедовой болезни (диффузном токсическом зобе). Для больных с токсическими автономно функционирующими узлами в качестве минимальной была предложена доза ^{131}I в 300 Гр/г ЩЖ [35, 50, 72]. Считают, что несмотря на большую величину дозы радиоактивного йода, вероятность развития пострадиационного гипотиреоза у этих больных практически отсутствует. Как известно, при автономных аденомах функция остальной части железы подавляется, и она не поглощает радиоактивный йод. Вследствие этого, неизмененная тиреоидная паренхима оказывается защищенной от эффектов терапевтической дозы ^{131}I [58].

Таким образом, существует прямо пропорциональная зависимость между дозой введенного ^{131}I и вероятностью развития гипотиреоза в отдаленные сроки после радиоидтерапии. Более того, имеется определенный порог, ниже которого (25-30 Гр) лечение тиреотоксикоза радионуклидами йода не сопровождается риском развития гипотиреоза. Точно рассчитать вероятность возможного снижения функции щитовидной железы в отдаленные сроки после применения более высоких

доз ^{131}I не представляется возможным. Это связано с наличием так называемых "модифицирующих факторов" (пол и возраст больного, индивидуальная чувствительность щитовидной железы к внутреннему облучению и др.).

Сроки после радиоидтерапии. Частота развития пострадиационного гипотиреоза у больных тиреотоксикозом наиболее высока в первые годы после проведения радиоидтерапии [46, 49-53, 58, 71, 72, 84, 99, 103, 116, 122]. В последующие годы прирост новых случаев гипотиреоза составляет, в среднем, 2,5-3,0% в год (таблица 3). D.Becker [50] рассчитал вероятность развития гипотиреоза в первые 15 лет после проведения курса радиоидтерапии. По его мнению, частота развития пострадиационного гипотиреоза в отдаленные сроки после проведенного лечения находится в прямо пропорциональной зависимости от дозы введенного радионуклида. Как и ожидалось, риск развития этого осложнения особенно высок в первые два

года после однократного воздействия ^{131}I . Однако и в более поздние сроки (5-15 лет) частота возникновения новых случаев пострадиационного гипотиреоза остается достаточно высокой.

Такое заключение подтверждено и результатами исследования J.Konishi с соавторами [122], основанного на тщательном клинико-лабораторном исследовании 762 больных тиреотоксикозом, получавших курс радиоидтерапии в период с 1956 по 1985 гг. Согласно данным японских авторов, через год после лечения ^{131}I , у 13% больных тиреотоксикозом имели место признаки лабораторного гипотиреоза. Пик новых случаев снижения функции щитовидной железы наблюдали к концу 5-го года после радиоидтерапии. Затем, в течение каждого года на протяжении последующих 15 лет, частота развития пострадиационного гипотиреоза возрастала на 3% и к концу 20-летнего срока достигла 54% от общего числа леченных ^{131}I больных.

Таблица 3
Эффекты влияния лимфографии на функцию щитовидной железы у больных после курса лучевой терапии

Авторы публикаций	Характеристика больных, заболевание	Количество случаев с повышением уровня ТТГ после лучевой терапии (в знаменателе - общее число больных)			
		+ лимфография		без лимфографии	
		человек	%	человек	%
Shalet et al. (1977)	дети, лимфогранулематоз	11/12	92	9/20	45
Kaplan et al. (1983)	дети, рак гортани	30/41	73	10/50	20
Nair et al. (1984)	взрослые, лимфогранулематоз	16/26	62	11/37	30
Schimpff et al. (1975)	взрослые, лимфогранулематоз	103/156	66	6/9	66
Tamura et al. (1981)	взрослые, лимфогранулематоз и неходжкинская лимфома	21/51	41	10/23	43
Devney et al. (1984)	дети, лимфогранулематоз	18/21	86	3/3	100
Fleming et al. (1985)	дети, лимфогранулематоз	7/65	11	12/88	14
Green et al. (1980)	дети, лимфогранулематоз	3/4	21	7/13	54

Таким образом, изучение динамики развития пострадиационного гипотиреоза подтвердило патогенетическую взаимосвязь этого состояния с облучением щитовидной железы радионуклидами ^{131}I .

Влияние возраста. В щитовидной железе детей, вследствие ее меньших, чем у взрослых, размеров и повышенной функциональной активности, при введении одинаковых доз радионуклидов формируются более высокие поглощенные дозы [4, 6, 11, 117, 156, 157]. Этим объясняют большую предрасположенность ЩЖ детей к развитию различной радиоиндуцированной тиреоидной патологии, включая и гипотиреоз. У новорожденных, организма которых наиболее уязвим для радиации, ЩЖ при инкорпорации $3,7 \times 10^4$ Бк ^{131}I получает дозу, равную 32 сГр, в то время как дети в возрасте 1,5; 10 и 15 лет - 10 сГр, 4,3 сГр и 3,2 сГр, соответственно [31, 32]. Такие данные согласуются с за-

ключениями о том, что с увеличением возраста способность ЩЖ поглощать радиоид снижается [17-19, 23, 30].

Вместе с тем, из-за недостаточного числа наблюдений (радиоидтерапию выполняют обычно лицам, достигшим 17-ти лет), до сих пор сделать корректные выводы о роли ^{131}I в развитии пострадиационного гипотиреоза у детей, не представляется возможным.

По данным J.Konishi с соавторами [122] риск развития гипотиреоза в отдаленные сроки после радиоидтерапии оказался более высоким у молодых людей. Так, показатель частоты развития гипотиреоза через 5 лет после радиоидтерапии у лиц моложе 40 лет составлял 22% и через 10 лет - 40%. В то же время аналогичные показатели у лиц старше 40 лет были равны соответственно 14% и 29%.

Влияние пола. Щитовидная железа у женщин более чувствительна к действию радиоиода, чем у мужчин. Однако до сих пор в литературе не представлено каких-либо убедительных данных о большей частоте гипотиреоза в отдаленные сроки после радиоидотерапии у пациенток с тиреотоксикозом, чем у больных мужского пола.

Таким образом, результаты количественной оценки частоты развития гипотиреоза в отдаленные сроки после радиоидотерапии подтвердили результаты экспериментальных исследований о существовании патогенетической взаимосвязи между внутренним облучением ЩЖ и нарушением ее функции. Пострадиационный гипотиреоз, индуцированный облучением тиреоидной паренхимы радионуклидом ^{131}I , представляет собой нестochasticий эффект ионизирующих излучений. Это патологическое состояние развивается лишь при превышении определенного порога доз внутреннего облучения (25-30 Гр) и частота развития пострадиационного гипотиреоза этого типа находится в прямо пропорциональной зависимости от количества введенной радиоактивности. Наибольший пик возрастания частоты развития пострадиационного гипотиреоза регистрируется в первые два года после радиоидотерапии. В течение последующих трех лет этот показатель продолжает увеличиваться и достигает пика к 6-7-у годам после облучения. Однако и в более отдаленные сроки после радиоидотерапии (10-15 лет) риск развития новых случаев пострадиационного гипотиреоза остается достаточно высоким.

Гипотиреоз вследствие инкорпорации радионуклидов йода из внешней среды: данные эпидемиологических исследований. Среди других факторов радионуклидного загрязнения внешней среды изотопы йода занимают особое место [2, 4-7, 11, 16, 19, 24, 26, 31, 188]. Они обладают большой летучестью и легко всасываются в кровь при ингаляционном и пероральном (с водой и пищей) поступлении [17, 24, 32, 41, 63]. Кроме того, радионуклиды йода, как и йод вообще, характеризуются высокой органотропностью - способностью избирательно накапливаться в "органе-мишени" - щитовидной железе [14, 30, 35, 41, 62, 130].

В этой связи определенного внимания заслуживают данные эпидемиологических исследований по изучению функции щитовидной железы у населения, подвергшегося воздействию радионуклидов йода.

Из известных 24 изотопов йода практический интерес представляют радионуклиды с массовыми числами 125, 129 и 131-135 [4, 6, 19, 22, 63-67, 95, 129, 132]. При этом наибольшего внимания заслуживают ^{131}I и ^{129}I . Они образуются только в результате ядерного деления. ^{131}I - бета-излучатель с периодом полураспада, равным 8,06 дня и максимальной энергией бета-излучения, состав-

ляющей 0,81 МэВ. ^{131}I испускает также и гамма-лучи с энергиями 0,36 и 0,64 МэВ. ^{129}I характеризуется очень длительным периодом полураспада (17×10^6 лет) и является бета-излучателем с максимальной энергией 0,15 МэВ. ^{129}I испускает также гамма-частицы с энергией 0,09 МэВ. Эти два изотопа попадают во внешнюю среду в результате ядерных взрывов и выбросов с атомных станций и предприятий по выработке ядерного топлива [6, 18, 31, 36, 41, 54, 61-67, 76, 106, 115].

Выброс радионуклидов йода в атмосферу в результате аварии на Чернобыльской АЭС является самым мощным, но не первым случаем радиоактивного заражения окружающего пространства и воздействия на организм человека. Так, у пострадавших в городах Хиросима и Нагасаки в результате атомной бомбардировки в 1945 году доза облучения ЩЖ радиоидом достигала 0,09-7,8 Гр/г ЩЖ [148, 151-153, 158-160]. В 50-х годах в результате испытания ядерного оружия в США большая группа населения штатов Юта, Невада и Аризона подверглась воздействию радиоиода. Дети, в частности, получили дозовую нагрузку на ЩЖ, равную от 0,46 до 1,2 Гр/г ЩЖ [167]. В 1957 году в результате аварии на атомном реакторе в Виндсейле (Великобритания) произошла утечка около 20000 Ки ($7,4 \times 10^{14}$ Бк) ^{131}I , в результате чего население получило среднюю дозу радиоиода, равную 0,6-1,8 сГр/г ЩЖ, в том числе дети - 0,8-12,2 сГр/г ЩЖ [136]. В результате утечки радиоактивных веществ на атомном предприятии в Хэнфорде (США) за период с 1944 года по 1956 год в атмосферу попало около 530000 Ки (2×10^{16} Бк) ^{131}I . Вследствие этого только за 1945 год доза облучения, обусловленная поглощением радионуклидов йода щитовидными железами детей дошкольного возраста, достигла, по приблизительным расчетам, 2295 сГр/г ЩЖ, школьного возраста - 1175 сГр/г ЩЖ и у подростков - 627 сГр/г ЩЖ [54]. Наконец, после выпадения радиоактивных осадков в результате испытаний ядерного оружия на атолле Бикини в 1954 году поглощенные дозы радиоиода щитовидными железами жителей Маршалловых островов составили, в среднем, 1,6 Гр/г ЩЖ - у взрослых и от 7 до 22 Гр/г ЩЖ - у детей [41, 42, 63-67, 125, 126, 129, 132].

К настоящему времени выполнено значительное число эпидемиологических исследований по оценке последствий инкорпорации радионуклидов йода из внешней среды. Однако до сих пор отсутствуют окончательные заключения о риске развития пострадиационного гипотиреоза в этих условиях.

Из огромного числа работ по изучению отдаленных последствий атомной бомбардировки в городах Хиросима и Нагасаки, в аспекте тематики нашего обзора особый интерес представляют данные, опубликованные профессором S.Nagataki [151, 153, 188]. Было изучено состояние щитовид-

ных желез у 1745 жителей Нагасаки, подвергнутых, в основном, внешнему облучению в результате атомной бомбардировки, и у 190 лиц, находившихся в момент взрыва в округе Нишияма города Нагасаки. В результате географических особенностей этого округа (небольшая долина, окруженная горами) его жители не подверглись внешнему облучению в момент взрыва атомной бомбы, но позднее там произошло выпадение радиоактивных осадков (black rain), содержащих и изотопы йода. Эти лица были впервые детально исследованы лишь в 1987 году. Алгоритм диагностического поиска и верификации диагноза заболеваний щитовидной железы включал ультразвуковое исследование и пункционную биопсию (для верификации диагноза в случае обнаружения узлов), а также определение в крови ТТГ, Т4 и Т3, тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину и микросомальной фракции тиреоцитов. При необходимости после тотального скрининга производились и такие индивидуальные исследования, как тест с тиреолиберином. Было установлено, что в отдаленные сроки после внутреннего облучения ЩЖ у жителей округа Нишияма частота случаев гипотиреоза не отличалась от нормативных показателей у всего населения Японии [153]. Для жителей округа Нишияма более характерным было развитие узлового зоба [152]. Это связывают с относительно небольшими поглощенными дозами от инкорпорированной радиоактивности во время выпадения осадков при взрыве атомной бомбы.

Об отсутствии признаков гипотиреоза сообщается и в эпидемиологических исследованиях, посвященных ближайшим и отдаленным последствиям выхода радионуклидов йода в окружающую среду вблизи атомного полигона в штате Невада [167, 193], после аварии на атомном реакторе в Виндсейле [136] и в Хенфорде [54].

Так, при тщательном клинико-инструментальном обследовании лиц, проживающих в штате Юта и юго-восточной части штата Невада, не было установлено увеличения частоты случаев ни клинического, ни "лабораторного" гипотиреоза в отдаленные сроки после испытания атомного оружия [167, 195]. Как известно, эти испытания, проводившиеся в 50-х годах на полигоне в штате Невада, вызвали радиоактивные выпадения, которые рассеялись в атмосфере. Ближайшие к полигону районы получили наибольшее количество этих выпадений. Считают, что радиоактивные изотопы йода, входившие в состав этих выпадений, представляли главную опасность для жителей юго-западной части штата Юта и юго-восточной части штата Невада. В связи с опасным воздействием ^{131}I и других радиоидотов на щитовидную железу Бюро медицинской радиологии (США) за период с 1965 по 1980 годы обследовало 4818 школьников на предмет выявления заболеваний щитовидной железы. Эти дети жили в двух округах штатов Юта

и Невада и, как предполагалось, подверглись значительному воздействию радиоидотов. Дети из одного округа на юге штата Аризона, которые, как предполагалось, подверглись незначительному воздействию радиоидотов, составили контрольную группу. В ходе этих исследований не было получено никаких доказательств повышенной заболеваемости гипотиреозом у детей, проживающих в штатах Юта и Невада, по сравнению с детьми, проживающими в Аризоне: показатели уровня ТТГ и тироксина у этих детей не отличались от возрастной нормы [167].

Специально выполненные исследования по изучению функционального состояния ЩЖ у лиц, проживающих вблизи атомного реактора в Виндсейле (Великобритания) и в Хенфорде (США) [54], также подтвердили заключения об отсутствии риска развития пострадиационного гипотиреоза в отдаленные сроки после воздействия относительно небольших доз внутреннего облучения ЩЖ радионуклидами йода.

Наибольшую известность получили результаты изучения отдаленных эффектов инкорпорации радионуклидов йода из внешней среды у жителей Маршалловых островов. 1 марта 1954 года после испытания водородной бомбы на острове Бикини сформировалось радиоактивное облако, переместившееся в сторону Маршалловых островов. В результате выпадения осадков 249 жителей 4-х островов, 23 японских моряка и 29 военнослужащих США были подвергнуты воздействию ионизирующих излучений. Поглощенная доза в щитовидной железе формировалась, в основном, за счет внутреннего ее облучения короткоживущими радионуклидами йода. Вклад внешнего облучения как радиогенного фактора у жителей Маршалловых островов был относительно небольшим [61-67, 129-132, 169]. Доза облучения щитовидной железы была значительно более высокой у жителей острова Ронгелап (8,7-22 Гр/г ЩЖ, в зависимости от возраста), чем у проживающих на трех остальных островах (4,0-6,0 Гр/г ЩЖ). При этом наиболее высокой поглощенной доза облучения щитовидной железы была у детей в возрасте до 1 года - 9 лет в среднем, 22,0 Гр/г ЩЖ - на острове Ронгелап, 6,8-14,0 Гр/г ЩЖ - на других Маршалловых островах.

С 1956 года и по настоящее время все жители Маршалловых островов находятся под постоянным наблюдением высококвалифицированных специалистов (Брукхейвенская национальная лаборатория, США).

Впервые наиболее заметный отдаленный эффект радионуклидов йода был зарегистрирован спустя 8 лет после катастрофы. Он проявился в виде задержки роста у мальчика, страдавшего выраженным гипотиреозом. В последующие годы было установлено, что у двух из семи мальчиков с Маршалловых островов, подвергшихся воздейст-

вию радиоактивных осадков в возрасте до 5-ти лет, в отдаленные сроки происходило выраженное угнетение функции щитовидной железы [41, 61-67, 129-132, 166]. При этом суммарная доза внешнего и внутреннего облучения на железу у больных гипотиреозом составляла 7,0-14,0 Гр/г ЩЖ. Гипотиреоз сопровождался отставанием в росте.

Применение радиоиммунологических методов измерения концентрации тироксина и ТТГ в крови позволило уточнить сведения о нарушениях функции щитовидной железы у жителей Маршалловых островов [169]. Было установлено 12 дополнительных случаев компенсированного гипотиреоза, не имевшего клинических проявлений. С помощью радиоиммунологического исследования у этих больных было обнаружено возрастание уровня ТТГ крови без изменений содержания тироксина [125, 126]. Было также показано, что у 7-ми из 22-х жителей Маршалловых островов, подвергшихся облучению в возрасте до 10 лет (доза облучения ЩЖ, согласно расчетам, была равной, в среднем, 12 Гр/г ЩЖ), в отдаленные сроки имели место субклинические признаки гипотиреоза [61-67, 169]. Уменьшение поглощенной дозы до 4,0 Гр/г ЩЖ и ниже сопровождалось резким падением частоты постлучевого гипотиреоза: из 45 жителей, в детстве подвергнутых воздействию облучения в таких дозах, только у 4-х были обнаружены субклинические признаки гипотиреоза [169].

В ходе эпидемиологических исследований была установлена отчетливая взаимосвязь между возрастом жителей Маршалловых островов, когда они были подвергнуты радиационному воздействию и частотой развития пострадиационного гипотиреоза [61, 67, 129, 132, 169]. Было установлено, что по показателю частоты нарушений функции ЩЖ в отдаленные сроки дети оказались значительно более предрасположенными к гипотиреозу, чем взрослые. Считают, что большая частота развития гипотиреоза у лиц, в детстве подвергнутых воздействию внутреннего облучения, связана с большей поглощенной дозой облучения ЩЖ детей. Дозиметрический анализ показал, что у жителей Маршалловых островов из суммарной дозы внешнего и внутреннего облучения основная доля приходилась на облучение щитовидной железы инкорпорированными радионуклидами йода [41, 42, 63, 64, 169]. Так, доза внешнего облучения ЩЖ у жителей острова Ронгелап была приблизительно одинакова и не зависела от возраста. Она составляла, в среднем 190 сГр. В то же время доза внутреннего облучения ЩЖ радионуклидами йода у жителей этого же острова составляла у детей до одного года - около 5000 сГр/г ЩЖ, у детей в возрасте до 9 лет - 2000 сГр/г ЩЖ и у взрослых - только 1000 сГр/г ЩЖ [169]. Такие данные согласуются с известными сведениями о том, что щитовидная железа детей более активно захватывает йод, чем железы взрослых.

Таким образом, у детей младшего возраста, проживавших на Маршалловых островах во время выпадения радиоактивных осадков (март 1954 года), щитовидная железа, активно захватывая радиоактивный йод, получила максимальные дозы облучения. Считают, что этим и обусловлена большая частота развития пострадиационного гипотиреоза у лиц, находившихся в детском возрасте на Маршалловых островах во время испытания водородной бомбы.

Одновременно с развитием пострадиационного гипотиреоза, у жителей Маршалловых островов в последующие 20-30 лет отмечалось резкое увеличение числа больных с доброкачественными опухолями и папиллярным раком щитовидной железы.

R.Conard с соавторами [66] произвели изучение показателей частоты развития гипотиреоза у жителей Маршалловых островов в зависимости от поглощенной дозы на щитовидную железу. Было установлено, что в пределах доз, не превышающих 9,0 Гр, вероятность развития гипотиреоза была очень мала. Она появлялась лишь после превышения этого порога доз. В пределах доз от 9,0 Гр до 15,0 Гр частота новых случаев пострадиационного гипотиреоза продолжала возрастать и находилась в прямо пропорциональной зависимости от дозы облучения.

Таким образом, результаты эпидемиологических исследований (в основном - данные по изучению жителей Маршалловых островов) подтвердили существование патогенетической взаимосвязи между внутренним облучением щитовидной железы инкорпорированными радионуклидами йода и развитием гипотиреоза в отдаленные сроки после воздействия ионизирующего излучения. Было также установлено, что пострадиационный гипотиреоз может возникать при значительно меньших дозах облучения щитовидной железы (9,0-15,0 Гр), чем при применении ^{131}I с лечебной целью (35-40 Гр). В этих эпидемиологических исследованиях подтверждена прямо пропорциональная зависимость частоты развития пострадиационного гипотиреоза от дозы внутреннего облучения ЩЖ радионуклидами йода. Прогнозистические наблюдения за жителями Маршалловых островов конкретизировали представления о роли возраста как фактора, предрасполагающего к развитию пострадиационного гипотиреоза. Было показано, что инкорпорация радионуклидов йода щитовидной железой у детей младшего возраста (до 1 года и до 5 лет) сопровождается очень высоким риском развития нарушений функции щитовидной железы в отдаленные (через 6-7 лет) сроки после облучения.

Данные эпидемиологических исследований, равно как и результаты клинико-радиобиологи-

ческих работ по изучению закономерностей формирования пострадиационного гипотиреоза, стали основой для выполнения исследований по оценке гормонального статуса у населения, подвергнутого воздействию ионизирующих излучений во время чернобыльской катастрофы [8, 29, 37, 38].

Литература

1. **Авраменко Н.П.** Функция щитовидной железы и специфические аутоиммунные реакции у детей Народичского района Житомирской области спустя 2,5 года после аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Обнинск, 1992.
2. **Атабек А.А.** Радиоактивный йод в терапии тиреотоксикозов. - М.: Медгиз, 1959. - С. 183.
3. Биологические эффекты ингалированных радионуклидов/Пер. с англ. - М.: Энергоатомиздат, 1984.
4. **Василенко И.Я.** Радиационно-гигиеническое значение изотопов йода//Журн. гигиены, эпидемиол. микробиол. иммунол. (Прага). - 1980. - № 2. - С. 131.
5. **Василенко И.Я.** Радиационная опасность радиоизотопов йода//Атомная энергия. - 1987. - № 4. - С. 244.
6. **Василенко И.Я.** Канцерогенное действие радиоактивных изотопов йода//Вопр. онкол. - 1988. - № 6. - С. 648.
7. **Воронецкий И.Б., Зубовский Г.А.** Изменения щитовидной железы под влиянием облучения//Мед. радиол. - 1990. - № 5. - С. 33.
8. **Воронцова Т.В., Галицкая Н.Н., Поверенный А.М. и др.** Новый комплекс лабораторных тестов для выявления групп риска с аутоиммунным тиреоидитом//Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. респ. конф. - Минск, 1991. - С. 155.
9. **Григорьев Ю.Г., Попов В.И., Шафирикян А.В.** Соматические эффекты хронического гамма-облучения. - М.: Энергоатомиздат, 1986.
10. **Давыдова Е.Г., Кобаев В.Ф., Маркова С.В.** Особенности клинико-функционального состояния ЩЖ у детей и подростков БССР, подвергшихся воздействию радионуклидов в результате аварии на ЧАЭС, по данным популяционных исследований //Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. респ. конф. - Минск, 1991. - С. 137.
11. Дозовые зависимости нестохастических эффектов, основные концепции и величины, используемые в МКРЗ: Публикации № 41, 42/МКРЗ/Пер. с англ. - М.: Энергоатомиздат, 1987. - 135 с.
12. **Егоров П.И., Цфасман А.З.** Радиоактивный йод в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы. - М.: Медгиз, 1962.
13. **Ермакова О.В., Ткачев А.В.** Некоторые аспекты радиочувствительности щитовидной железы //Тр. Коми науч. центра УрО АН СССР. - 1988. - № 97. - С. 74.
14. **Жорно Л.Я., Ильин Б.И., Михайдарова П.П.** Морфофункциональные изменения щитовидной железы при изолированном и комбинированном воздействии радиоиода//Радиобиология. - 1982. - Т. 22. - С. 553.
15. **Зедгенидзе Г.А., Цыб А.Ф.** Клиническая лимфография. - М.: Медицина, 1978.
16. **Зуфаров К.А., Шишова Е.К., Тащеджаев П.И.** Реакция щитовидной железы на действие проникающей радиации//Радиационная эндокринология. - Обнинск, 1967. - С. 35.
17. **Ильин Л.А., Архангельская Г.В.** Возможные последствия воздействия радиоактивного йода на человека//Мед. радиология. - 1973. - № 8. - С. 66.
18. **Ильин Л.А., Архангельская Г.В., Константинов Ю.О. и др.** Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности. - М.: Атомиздат, 1972. - 272 с.
19. **Ильин Б.Н., Борисова В.В., Федорова А.В.** Отдаленные эффекты при комбинированном действии некоторых радионуклидов//Биологические эффекты малых доз радиации. - М., 1983. - С. 103.
20. **Ильин Л.А., Балонов М.И., Булдагов Л.А. и др.** Экологические особенности и медико-биологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС //Мед. радиология. - 1989. - № 11. - С. 59.
21. Ионизирующее излучение. Источники и биологические эффекты: Доклад Генеральной Ассамблеи за 1982 год/НКДАР ООН. - Нью-Йорк: ООН, 1982. - Т. 2. - 780 с.
22. Источники и действие ионизирующей радиации: Доклад Генеральной Ассамблеи за 1977 год/НКДАР ООН. - Нью-Йорк: ООН, 1978. - Т. 1. - 382 с.
23. **Калистратова В.С., Тищенко Г.С.** Роль гормонального фона в проявлении отдаленных эффектов, вызванных радиоактивным йодом//Биологические эффекты малых доз радиации. - М., 1983. - С. 65.
24. **Классовский Ю.А.** О роли фактора микрораспределения дозы на эффект облучения щитовидной железы//Вестник АМН СССР. - 1967. - № 12. - С. 25.
25. **Коноплянников А.Г.** Радиобиология стволовых клеток. - М.: Энергоатомиздат, 1984.
26. **Кузин А.М.** Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. - М.: Наука, 1986. - 284 с.
27. **Левин В.А.** Определение лучевой нагрузки на щитовидную железу и организм при диагностическом использовании ^{131}I //Мед. радиология. - 1970. - № 6. - С. 62.
28. **Лихтарев И.А., Шандала Н.К., Гулько Г.М. и др.** Эпидемиологический мониторинг после аварии на ЧАЭС: теоретические и практические аспекты //Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. респ. конф. - Минск, 1991. - С. 134.
29. **Люцко А.М.** Фон Чернобыля. - Минск, 1990.
30. **Матвеенко Е.Г.** Исследование обмена йода в норме и патологии методом динамической радиометрии всего тела и отдельных органов: Автореф. дис... докт. мед. наук. - М., 1972.
31. **Москалев Ю.И.** Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. - М.: Энергоатомиздат, 1989. - 263 с.

32. **Москалев Ю.И.** Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. - М.: Медицина, 1991.
33. Состояние щЖК и гормонального гомеостаза у детей, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС, на территории Беларуси //Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. респ. конф. - Минск, 1991. - С. 148.
34. **Ткачев А.В.** Аспекты радиационного поражения щитовидной железы: Автореф. дис... докт. мед. наук. - М., 1970.
35. **Тронько Н.Д., Марков В.В., Кашкадамов А.В. и др.** Йод, ^{131}I и некоторые вопросы тиреоидологии //Пробл. эндокрин. - 1989. - № 6. - С. 87.
36. **Филиппова Л.Г., Нифатов А.П., Булдагов Л.А.** Отдаленные последствия сочетанного действия внешнего гамма-излучения и инкорпорированных радионуклидов//Биологические эффекты малых доз радиации. - М., 1983. - С. 107.
37. **Цыб А.Ф., Иванов В.К., Айрапетов С.А. и др.** Радиационно-эпидемиологический анализ данных Государственного регистра лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС//Вестн. АМН СССР. - 1991. - № 11. - С. 32.
38. **Цыб А.Ф., Матвеенко Е.Г., Горобец В.Ф. и др.** Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у детей и подростков, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС//Мед. радиол. - 1991. - № 7. - С. 4.
39. **Чочина К.Н., Свасберг Е.М.** Исследование функции щитовидной железы при помощи радиоактивного йода при лечении рака гортани//Мед. радиол. - 1960. - № 8. - С. 14.
40. **Abdel-Nabi H., Ortman J.R.** Radiobiological effects of ^{131}I and ^{125}I on the DNA of rat thyroid. 1. Comparative study with emphasis on the postradiation hypothyroidism occurrence//Rad. Res. - 1983. - V. 93. - P. 525.
41. **Adams W.H., Engle J.R., Harper J.A. et al.** Medical status of Marshallese accidentally exposed to 1954 Bravo fallout radiation: January 1983 through December 1984. BNL 51958. - Upton, NY: Brookhaven National Laboratory, 1984.
42. **Adams W., Harper J., Heotis P., Scott W.** Medical status of Marshallese accidentally exposed to 1954 Bravo fallout radiation: January 1980 through December 1982. Technical Report BNL 51761. - Upton, NY: Brookhaven National Lab., 1984, p. 51.
43. **Adams W.H., Harper J.A., Rittmaster R.S. et al.** Medical status of Marshallese accidentally exposed to 1954 Bravo fallout radiation: January 1980 through December 1982. BNL 51761. - Upton, NY: Brookhaven National Lab., 1982.
44. **Alevizaki C.C., Alevizaki-Harhalaki M.C., Ikkos D.C.** Radioiodine-131 treatment of thyrotoxicosis: dose required for and some factors affecting the early induction of hypothyroidism//Eur. J. Nucl. Med. - 1985. - V. 10. - P. 450.
45. **Anno Y., Sasaki T., Takeshita A. et al.** Incidence of hypothyroidism after radioiodine treatment of hyperthyroidism. - Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1975. - V. 35. - P. 545.
46. **Anno Y., Takeshita A., Iwamoto M.** Medical use of radioisotopes in Japan, especially for treating hyperthyroidism and evaluation of the con-sequent radiation risk. Gann Monograph No. 9, Radiology of cancer, Tokyo, Maruzen, 1970, p. 241.
47. **Aubin P.M., Kinsley R.M., Andrews G.A.** External irradiation of the thyroid gland in dogs//Am. J. Roent. Rad. Ther. Nucl. Med. - 1957. - V. 78. - P. 864.
48. **Bantle J.P., Lee C.K.K., Levitt S.H.** Thyroxine administration during radiation therapy to the neck does not prevent subsequent thyroid dysfunction//Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1985. - V. 11. - P. 1999.
49. **Becker D.V.** Choice of therapy for Graves' hyperthyroidism//New Engl. J. Med. - 1984. - V. 311. - P. 464.
50. **Becker D.V.** Medical radiation: comparison of iodine-131 therapy and alternative treatment of hyperthyroidism//Radiation and the thyroid/Ed. Sh.Nagataki. - Amsterdam-Tokyo: Excerpta medica, 1989. - P. 57.
51. **Becker D.V.** Radioactive iodine (^{131}I) in the treatment of hyperthyroidism//Thyroid disease. - New York-London-Paris, 1982. - P. 145.
52. **Becker D.V., Hurley J.R.** Current status of radioiodine (^{131}I) treatment of hyperthyroidism //Nuclear medicine annual. - New York: Raven Press, 1982. - P. 10.
53. **Becker D.V., McConahey W.M., Dobyns B.M. et al.** The results of radioiodine treatment of hyperthyroidism. A preliminary report of the thyrotoxicosis follow-up study//Further ad-va-n-ces in thyroid research/Eds. K.Fellinger, R.Hofer. - Vienna: Wiener Medizinische Akademie, 1971. - V. 1. - P. 603.
54. **Benson A.B.** Hanford radioactive fallout. Hanford radioactive iodine-131 release (1944-1956). Are there observable health effects? - Cheney: Hight Impact Press, 1989. - P. 119.
55. **Bertok L., Nagy S.U.** Effect of radiation on serum T4 level and response of thyroid gland to exogenous TSH in rats//J. Radiat. Res. - 1986. - V. 27. - P. 225.
56. **Blagg C.R.** Antibodies to thyroglobulin in patients with thyrotoxicosis treated with radioactive iodine//Lancet. - 1960. - V. 2, No. 7165. - P. 1364.
57. **Braverman L.E.** Iodine induced thyroid disease //Acta Med. Austriaca. - 1990. - V. 17, suppl. 1. - P. 29.
58. **Brill A.B., Becker D.V.** Safety of ^{131}I treatment of hyperthyroidism//The thyroid gland: practical, clinical treatise/Ed. L. van Middlesworth. - Chicago: Yearbook Medical Publishers, 1986. - P. 347.
59. **Brinckmeyer L.M., Worm A.M., Nissen N.I.** Thyroid function in malignant lymphoma//Acta Med. Scand. - 1977. - V. 202. - P. 475.
60. **Carmel R.J., Kaplan H.S.** Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications//Cancer. - 1976. - V. 37. - P. 2813.
61. **Conard R.A.** A twenty-year review of medical findings in a Marshallese population accidentally exposed to radioactive fallout: technical report. BNL No.50424. - Brookhaven, 1975. - P. 154.

62. **Conard R.A.** Late radiation effects in Marshall Islands exposed to fallout 28 years ago //Radiation carcinogenesis: epidemiology and biological significance/Eds. J.D.Boice, J.F. Fraumeni. - New York: Raven Press, 1984. - P. 57.
63. **Conard R.A.** Medical survey of the people of Rongelap and Utirik Islands eleven and twelve years after exposure to fallout radiation (March 1965 and March 1966). - New York: Brookhaven National Lab., Associated Universities, Inc., BNL 50029 (T-446), 1967.
64. **Conard R.A.** Summary of thyroid findings in Marshallese 22 years after exposure to radioactive fallout//Radiation-associated thyroid carcinoma/Eds. L.De Groot, L. Frohman, E.Kaplan, S.Refetoff. - New York: Grune and Stratton, 1977. - P. 241.
65. **Conard R.A., Knudsen K.D., Dobyns B.M. et al.** A twenty year review of medical findings in a Marshallese population accidentally exposed to radioactive fallout. BNL 50424. - Upton, NY: Brookhaven National Lab., 1974.
66. **Conard R.A., MacDonald H.E., Lowrey A. et al.** Medical survey of Rongelap people five and six years after exposure to fallout. BNL 609 (T179). - Upton, NY: Brookhaven National Lab., 1960.
67. **Conard R.A., Paglia D., Larsen P. et al.** Review of medical findings in a Marshallese population twenty-six years after accidental exposure to radioactive fallout. - Upton, NY: Brookhaven National Lab., 1980. - P. 138.
68. **Coischke H.K.** Die chronisch-lymphozytare autoimmune Thyreoiditis: eine haeufige Schilddrüsenerkrankung. - Medizinische Klinik, 1980. - Bd. 7. - H. 2. - S. 46.
69. **Constine L.S. et al.** Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease//Cancer. - 1984. - V. 53. - P. 878.
70. **Cooper D.S.** L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo controlled trial //Ann. Intern. Med. - 1984. - V. 101. - P. 18.
71. **Cunnien A.J., Hay I.D., Gorman C.A. et al.** Factors influencing the increasing incidence of radio iodine induced hypothyroidism in Graves' disease//J. Nucl. Med. - 1981. - V. 22. - P. 6.
72. **De Groot L.J.** Radiation and thyroid disease //Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. Interna-tional Practice and Research. - 1988. - V. 2. - P. 777.
73. **De Groot L., Paloyan E.** Thyroid carcinoma and radiation: a Chicago endemic//JAMA. - 1973. - V. 225. - P. 487.
74. **De Groot L.J., Frohman L.A., Kaplan E.L.** Radiation associated thyroid carcinoma. - New-York: Grune a. Stratton, 1977. - P. 1.
75. **De Groot L.J., Pinnameneni K., Refetoff S.** Retrospective and prospective study of radiation-induced thyroid disease//Am. J. Med. - 1983. - V. 74. - P. 852.
76. **Delange F.** Iodine nutrition and risk of thyroid irradiation from nuclear accidents. Iodine prophylaxis following nuclear accidents. - Oxford, New-York, Frankfurt, Sao Paulo, Sidney, Tokyo, Toronto, 1988. - P. 45.
77. **Devney R.B.** Serial thyroid function measurements in children with Hodgkin's disease//J. Pediatr. - 1984. - V. 105. - P. 223.
78. **Dimitrovska A., Georgievska B., Jovanovski D., Velkov K.** Thyroid function after irradiation and surgery for laryngeal cancer//Radiol. Jugosl. - 1982. - V. 16. - P. 331.
79. **Dimitrovska A., Karanfinski B., Georgieva B. et al.** Thyroid status following irradiation for laryngeal cancer //Adv. Radiol. Oncol. - 1992. - V. 26. - P. 208.
80. **Dobyns B.M., Didtschenko J.** Nuclear changes in thyroidal epithelium following radiation from radioiodine //J. Clin. Endocrinol. Metabol. - 1961. - V. 21. - P. 699.
81. **Dobyns B.M., Sheline G.E., Workman J.B. et al.** Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism. A report of the cooperative thyrotoxicosis follow-up study//J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1974. - V. 38. - P. 976.
82. **Donaldson S.S., Glatstein E., Rosenberg S.A. et al.** Pediatric Hodgkin's disease. II. Results of therapy //Cancer. - 1976. - V. 37. - P. 2436.
83. **Doniach I.** Experimental evidence of etiology of thyroid cancer//Proc. R. Soc. Med. - 1974. - V. 67. - P. 1103-1115.
84. **Einhorn J., Wicklund H.** Hypothyroidism following ¹³¹I treatment for hyperthyroidism//J. Clin. Endocrinol. Metabol. - 1966. - V. 26, No. 1. - P. 33.
85. **Einhorn J., Wikholm G.** Hypothyroidism after external irradiation to the thyroid region//Radiology. - 1967. - V. 88. - P. 326.
86. **Einhorn J., Fagraeus A., Jonson J.** Thyroid antibodies in euthyroid subjects after iodine-131 therapy //Radiat. Res. - 1966. - V. 28. - P. 296.
87. **Farley P.C.** Thyroid dysfunction following radiation therapy for lymphoma in the military population//Milit. Med. - 1983. - V. 148. - P. 740.
88. **Felix H., Dupre N., Dupre M. et al.** Incidence a long terme d'une radiotherapie pour cancer du larynx, sur l'apprition d'un myxoedeme//Lyon Med. - 1961. - V. 206. - P. 1043.
89. **Feyerabend T., Kapp B., Richter E.** Incidence of hypothyroidism after irradiation of the neck with special reference to lymphoma patients: a retrospective and prospective analysis//Acta Oncol. - 1990. - V. 29. - P. 597.
90. **Fleming I.D. et al.** Thyroid dysfunction and neoplasia in children receiving neck irradiation for cancer//Cancer. - 1985. - V. 55. - P. 1190.
91. **Fueger C.F.** Biologische Effekte und Risiken akzidenteller Radionuklidinkorporation//Acta med. austriaca. - 1986. - Bd. 13. - S. 86.
92. **Fuks T., Glatstein E., Marsa G.W. et al.** Long term effects of external radiation on the pituitary and thyroid glands//Cancer. - 1976. - V. 37. - P. 1152.
93. **Gimlette T.M., Critchley M., Squire C.R.** Factors predicting hypothyroidism in long-term follow-up after ¹³¹I therapy//Nuklearmedizin. - 1988. - V. 27. - P. 135.
94. **Glatstein E., McHardy-Young S., Eltringham J.R. et al.** Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma//J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1971. - V. 32. - P. 833.
95. **Goslings B.M.** Chernobyl fallout and the thyroid gland: a review of radioiodine exposure in Europe and its potential carcinogenic effect on the thyroid//Radiation and

- the thyroid/Eds. Sh.Nagataki. - Amsterdam-Tokyo: Excerpta Medica. - 1989. - P. 25.
96. **Graham G.D., Burman K.D.** Radioiodine treatment of Geaves' disease. An assessment of its potential risks//Ann. Intern. Med. - 1986. - V. 105. - P. 900.
97. **Green D.M.** Thyroid function in pediatric patients after neck irradiation for Hodgkin's disease//Med. Ped. Oncol. - 1980. - V. 8. - P. 127.
98. **Greig W.R., Boyle J.A., Buchanam W.W., Fulton S.** Clinical and radiobiological observations on latent effects of X-irradiation on the thyroid gland//J. Clin. Endocrinol. - 1965. - V. 25. - P. 1009.
99. **Halnan K.E.** Risks from radioiodine treatment of thyrotoxicosis//Br. Med. J. - 1983. - V. 287. - P. 1821.
100. **Hamada N., Itoh K., Mimura T. et al.** Long-term results of ^{131}I treatment of hyperthyroidism factors influencing the incidence of hypo-thyroidism//Kaku Igaku. - 1979. - V. 16. - P. 1343.
101. **Hancock S.L., Cox R.S., Dougall I.R.** Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease //N. Eng. J. Med. - 1991. - V. 325. - P. 599.
102. **Hara M., Kitabatake T.** Late side effect of ^{131}I treatment for hyperthyroidism//Rinsho Hoshasen. - 1973. - V. 18. - P. 527.
103. **Hedley A.J., Bewsher P.D., Jones S.J. et al.** Late onset hypothyroidism after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism: implications for long term follow-up //Br. J. Surg. - 1983. - V. 70. - P. 740.
104. **Hennemann G., Krenning E.P., Sankarana-rayanan K.** Place of radioactive iodine in treatment of thyrotoxicosis//Lancet. - 1986. - V. 1. - P. 1369.
105. **Hoffman D.A.** Late effects of ^{131}I therapy in the United States//Radiation carcinogenesis: epidemiology and biological significance/Eds. Boice J.D., Fraumeni J.F. - New York: Raven Press, 1984. - P. 273.
106. **Hollingsworth D.R., Hamilton H.B., Tamagaki** Thyroid disease: a study in Hiroshima//Japan Medicine, 1963. - V. 42. - P. 47.
107. **Holm L.E.** Changing annual incidence of hypothyroidism after iodine-131 therapy for hyperthyroidism, 1951-1975//J. Nucl. Med. - 1982. V. 23. - P. 108.
108. **Holm L.E.** Malignant disease following iodine-131 therapy in Sweden//Radiation carcinogenesis: epidemiology and biological significance/Eds. Boice J.D., Fraumeni J.F. - New York: Raven Press, 1984. - P. 263.
109. **Holm L.E., Eklund G., Lundell G.** Incidence of malignant thyroid tumors in humans after exposure to diagnostic doses of iodine-131. II. Estimation of actual thyroid gland size, thyroidal radiation dose and predicted versus observed number of malignant thyroid tumors//JNCI. - 1981. - V. 65. - P. 1221.
110. **Holm L.E., Lundell G., Walider G.** Incidence of malignant thyroid tumors in humans after exposure to diagnostic doses of iodine-131. I. Retrospective cohort study//JNCI. - 1980. - V. 64. - P. 1055.
111. **Holt G.** Serum thyroglobulin after mantle irradiation for Hodgkin's disease//Clin. Endocrinol. - 1983. - V. 18. - P. 605.
112. **Hopewell J.W., Camping D., Calro W.** Vascular irradiation damage: its cellular basis and likely conse- quences//Br. J. Cancer. - 1986. - V. 53, suppl. 7. - P. 181.
113. **Ito Ch., Kato M., Mito K. et al.** Study on the effect of atomic bomb radiation on thyroid function//Hiroshima J. Med. Sci. - 1987. - V. 36. - P. 13.
114. **Johnson R.E., Ruhl U., Johnson S. et al.** Split course radiotherapy of Hodgkin's disease//Cancer. - 1976. - V. 37. - P. 1713.
115. **Jost D.T., Gaggeler H.W., Baltensperger U.** Chernobyl fallout in size-fractioned aerosol//Nature. - 1986. - V. 324. - P. 22.
116. **Kaise K., Saito S., Sakurada T. et al.** Thyroid nodules after radioiodine (^{131}I) therapy for Graves' disease//Kaku Igaku. - 1984. - V. 21. - P. 215.
117. **Kaplan M.M.** Risk factors for thyroid abnormalities after neck irradiation for childhood cancer//Am. J. Med. - 1983. - V. 74. - P. 272.
118. **Kaplan M.M., Boice J.D., Ames D.B., Rosenstein M.** Thyroid, parathyroid and salivary gland evaluation in patients exposed to multiple fluoroscopic examinations during tuberculosis therapy: a pilot study//J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1988. - V. 66. - P. 376.
119. **Kim Y.H., Fagos J.V., Sisson J.C.** Thyroid function following neck irradiation for malignant lymphoma//Radiology. - 1980. - V. 134. - P. 205.
120. **Komorowski R.A., Hanson G.A.** Morphologic changes in the thyroid following low-dose childhood radiation//Arch. Pathol. Lab. Med. - 1977. - V. 101. - P. 36.
121. **Konishi J., Kasagi K., Iida Y. et al.** Optimization and clinical assessment of a radioreceptor assay for thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulins //Endocrinol. Jpn. - 1987. - V. 34. - P. 13.
122. **Konishi J., Iida Y., Kasagi K. et al.** Radiation therapy for Graves' disease in Japan//Radiation and thyroid/Ed. Nagataki S. - Amsterdam, Princeton, Hong-Kong, Tokyo, Sydney: Excerpta Medica, 1989. - P. 68.
123. **Koulumies M., Voutilainen A., Koulumies R.** Effect of X-ray irradiation of laryngeal cancer on the function of the thyroid gland//Ann. Int. Med. Fenn. - 1964. - V. 53. - P. 89.
124. **Kubo A., Kondo M., Kinoshita F. et al.** Hypothyroidism following ^{131}I therapy for hyperthyroidism//Kaku Igaku. - 1977. - V. 14. - P. 59.
125. **Larsen P.R., Conard R.A.** Thyroid hypofunction appearing as a delayed manifestation of accidental exposure to radioactive fallout in Marshallese population: Technical report BNL No. 24104. - Brookhaven, 1978. - 148 p.
126. **Larsen P.R., Conard R.A., Knudsen K.D. et al.** Thyroid hypofunction after exposure to fallout from a hydrogen bomb explosion//JAMA. - 1982. - V. 247. - P. 1571.
127. **Lavelle R.J.** Thyroid function after radiotherapy and total laryngectomy in the treatment of carcinoma of the larynx//Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - 1971. - V. 80. - P. 593.
128. **Law M.F.** Radiation-induced vascular injury and its relation to late effects in normal tissues//Advanc. Rad. Biol. - 1981. - V. 9. - P. 37.
129. **Lessard E.T., Brill A.B., Adams W.H.** Thyroid cancer in the Marshallese: relative risk of short-lived internal

- emitters and external radiation exposure//4th Intern. Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium. - Geneva, 1986. - P. 628.
130. **Lessard E.T., Greenhouse N.A., Miltenberger R.P.** A reconstruction of chronic dose equivalents for Rongelap and Utirik residents - 1954 to 1980. BNL 51257. - Upton, NY: Brookhaven National Laboratory, 1980.
131. **Lessard E.T., Miltenberger R.P., Cohn S.H. et al.** Protracted exposure to fallout: the Rongelap and Utirik experience//Health Physics. - 1984. - V. 46. - P. 511.
132. **Lessard E., Miltenberger R., Conard R. et al.** Thyroid absorbed dose for people at Rongelap, Utirik and Sifo on March 1, 1954, BNL 51882. - Upton, NY: Brookhaven National Laboratory, 1985.
133. **Lindsay S., Chaikoff I.L.** The effects of irradiation on the thyroid gland with particular reference to the induction of thyroid neoplasms: a review//Cancer Res. - 1964. - V. 24. - P. 1099.
134. **Lindsay S., Dailey M.E., Jones M.D.** Histologic effects of various types of ionizing radiation on normal and hyperplastic human thyroid gland //J. Clin. Endocrinol. - 1954. - V. 14. - P. 1179.
135. **Logan J.** Thyroid hypofunction in patients with lymphomatous tumours//N. Z. Med. J. - 1965. - V. 64. - P. 135.
136. **Loutit J.F., Marley W.G., Russel R.S.** THR nuclear reactor accident at Windscale, October 1957: environmental aspects//The hazards to man of nuclear and allied radiation: report No. Cmnd 1225. - London, 1960. - P. 129.
137. **Marcial-Vega V.A., Order S.E., Lastner G.** Prevention of hypothyroidism related to mantle irradiation for Hodgkin's disease: preparative phantom study//Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1990. - V. 18. - P. 613.
138. **Markson J.L., Flatman G.E.** Myxoedema after deep X-ray therapy to the neck//Br. Med. J. - 1965. - V. 1. - P. 1228.
139. **Matsuoka M., Hara M., Utosawa M.** Long-term results and side effects of ^{131}I treatment for hyperthyroidism//Rinsho Hoshasen. - 1967. - V. 12. - P. 528.
140. **Mauch P.M.** An evaluation of long-term survival and treatment complications in children with Hodgkin's disease//Cancer. - 1983. - V. 51. - P. 925.
141. **Maxon H.R., Saenger E.L., Thomas S.R. et al.** Clinically important radiation associated thyroid disease//JAMA. - 1980. - V. 224. - P. 1802.
142. **Maxon H.R., Thomas S.R., Saenger E.L.** Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland//Am. J. Med. - 1977. - V. 63. - P. 967.
143. **Mettler F.A., Moseley R.D.** Medical effects of ionizing radiation. - Orlando, Florida: Grune and Stratton, 1985.
144. **Michaelson M., Quinlau W.J., Casarett G.W. et al.** Radiation-induced thyroid dysfunction in the dog//Radiat. Res. - 1967. - V. 30. - P. 38.
145. **Miyake T., Torizuka K.** Results of ^{131}I treatment of hyperthyroidism in Japan//Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. - 1963. - V. 39. - P. 805.
146. **Miyake T., Torizuka K.** Statistical analysis of the results of ^{131}I treatment for hyperthyroidism //Kaku Igaku. - 1966. - V. 3. - P. 79.
147. **Morgan G.W., Freeman A.P., McLean R.G. et al.** Late cardiac, thyroid and pulmonary sequelae of mantle radiotherapy for Hodgkin's disease //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1985. - V. 11. - P. 1925.
148. **Morimoto I., Yoshimoto Y., Sato K. et al.** Serum TSH, thyroglobulin and thyroidal disorders in atomic bomb survivors exposed in youth: 30-year follow-up study//J. Nucl. Med. - 1987. - V. 28. - P. 1115.
149. **Moser E., Roedler H.D.** Jod-131: Biokinetic, Strahlenexposition sowie Risikoabschaetzung im Zusammenhang mit dem Reaktorunfall in Tschernobyl//Fortschr. Gel. Roentgen. Str. Nuklearmed. - 1987. - Bd. 146. - S. 711.
150. **Murken R.E., Duvall A.J.** Hypothyroidism following combined therapy in carcinoma of the laryngopharynx //Laryngoscope. - 1972. - V. 82. - P. 1306.
151. **Nagataki S.** Delayed effects of atomic bomb radiation on the thyroid//Radiation and the Thyroid. - Amsterdam, Princeton, Hong Kong, Tokyo, Sydney, 1989. - P. 1.
152. **Nagataki S., Hirayu H.** Incidence of thyroid disease in Japan, where iodine intake is several milligrams per day. International Workshop Iodine and Thyroid Autoimmunity. - Holzhausen, Ringgau, 1988. - P. 137.
153. **Nagataki S., Hirayu H., Izumi M. et al.** High prevalence of thyroid nodule in area of radioactive fallout//Lancet. - 1989. - V. 2. - P. 375.
154. **Nair N., Advani S.H., Dinshaw K.A.** Thyroid dysfunction following mantle radiotherapy for Hodgkin's disease//Int. J. Nucl. Med. Biol. - 1984. - V. 11. - P. 175.
155. **Nelson D.F., Reddy K.V., O'Mara R.E. et al.** Thyroid abnormalities following neck irradiation for Hodgkin's disease//Cancer. - 1978. - V. 42. - P. 2553.
156. **NRCP.** Recommendations of the National Research Council on Radiation Protection and Measurements, induction of thyroid cancer by ionizing radiation. NRCP Report No. 80. - Bethesda, Maryland: NRCP, 1985.
157. **O'Gorman P., Staffurth J.S., Ballentyne M.R.** Antibody response to thyroid irradiation//J. Clin. Endocrinol. Metabol. - 1964. - V. 24. - P. 1072.
158. **Okajima S.** Dose estimation from residual and fallout radioactivity, fallout in the Nagasaki-Nishiyama district //J. Radiat. Res. - 1975. - V. 16, Suppl. - P. 35.
159. **Okajima S., Takeshita K., Antoku S. et al.** Radioactive fallout effects of the Nagasaki atomic bomb//Health Phys. - 1978. - V. 34. - P. 621.
160. **Parker L.N., Belsky J.L., Mandai T. et al.** Serum thyrotropin level and goiter in relation to childhood exposure to atomic radiation//J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1973. - V. 37. - P. 797.
161. **Pinchera A., Fenzi G.F., Mariotti S. et al.** Iodine and autoimmune thyroid disease//Iodine prophylaxis following nuclear accidents. - Oxford, New York, Frankfurt, Sao Paulo, Sidney, Tokyo, Toronto, 1988. - P. 39.
162. **Poussin-Rosillo H., Nisce L.Z., Lee B.J.** Complications of total nodal irradiation of Hodgkin's disease, stages III and IV//Cancer. - 1978. - V. 42. - P. 437.
163. **Prager D., Sembrot J.T., Southard M.** Cobalt-60 therapy of Hodgkin's disease and the subsequent development of hypothyroidism//Cancer. - 1972. - V. 29. - P. 458.

164. Protection of the thyroid gland in the event of releases of radioiodine: Report No.55/NCRP. - Washington, 1977. - 60 p.
165. Radford E., Talbott E., Schmetz R. et al. Effect of elevated gamma-ray exposures on the prevalence of thyroid abnormalities in a community//Radiation research: somatic and genetic effects. Proc. of the 7th Intern. Congr. of Radiation Research/Eds. J.Broerse, G. Barendsen, H.Kal, A. van der Kogel. C 8-12, Martinus-Nijhoff, the Hague, 1983 (Abstr.).
166. Rall J.E., Conard R.A. Elevation of serum protein-bound iodine level in inhabitants of the Marshall Islands//Am. J. Med. - 1966. - V. 40. - P. 883.
167. Rallison M.L., Dobyns B.M., Keating F.R. et al. Thyroid disease in children. A survey of subjects potentially exposed to fallout radiation //Am. J. Med. - 1974. - V. 56. - P. 457.
168. Ridgeway E.C. Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism//J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1981. - V. 53. - P. 1238.
169. Robbins J., Adams W.H. Radiation effects in the Marshall Islands//Radiation and thyroid/Rd. Sh. Nagataki. - Amsterdam, Tokyo: Excerpta Medica, 1989. - P. 11.
170. Rogoway W.M., Finkelstein S., Rosenberg S.A. et al. Myxedema developing after lymphangiography and neck irradiation//Clin. Res. - 1966. - V. 14. - P. 133 (abstract).
171. Rom E., Moden B. Benign and malignant thyroid neoplasms after childhood irradiation for tinea capitis//J. Nat. Cancer Inst. - 1980. - V. 65. - P. 7.
172. Rubin S., Casarett G.W. The endocrine glands //Clinical radiation pathology/Ed. W.B. Saunders. - Philadelphia, 1968. - V. 2. - P. 721.
173. Safa A.M., Schumacher O.P., Rodriguez-Antunez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (^{131}I) for hyperthyroidism//J. Engl. J. Med. - 1975. - V. 292. - P. 167.
174. Saito S., Sakurada T., Yamamoto M. et al. Long-term results of radioiodine (^{131}I) treatment in 331 patients with Graves' disease//Nippon Naika Gakkai Zasshi. - 1979. - V. 68. - P. 724.
175. Salo A. Information exchange after Chernobyl //IAEA Bulletin. - 1986. - V. 28. - P. 18.
176. Salo A. Radionuclide levels in Europe after Chernobyl. Paper presented at the European Thyroid Association Symposium on Radiation and the Thyroid. - Lausanne, July 1987.
177. Samaan N.A., Vieto R., Schultz P.N. et al. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck//Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1982. - V. 8. - P. 1857.
178. Schimpff S.C., Diggs C.H., Wiswell J.G. et al. Radiation related thyroid dysfunction: implications for the treatment of Hodgkin's disease//Ann. Intern. Med. - 1980. - V. 92. - P. 91.
179. Schneider A.B. Radiation-related thyroid cancer //The thyroid. A fundamental and clinical text /Eds. S.H.Ingbar, L.E.Braverman. 5th ed. Philadelphia, J.B.Lippincott, 1986, p. 801.
180. Schneider A.B., Favus M.J., Stachura M.E. et al. Plasma thyroglobulin in detecting thyroid carcinoma af-
- ter childhood: head and neck irradiation//Ann. Intern. Med. - 1977. - V. 86. - P. 29.
181. Schneider A.B., Score-Freedman E., Weinstein R.A. Radiation-induced thyroid and other head and neck tumors: occurrence of multiple tumors and analysis of risk factors//J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1986. - V. 63. - P. 107.
182. Shafer R.B., Nuttal F.Q., Pollak K., Kuisk H. Thyroid function after radiation and surgery for head and neck cancer//Arch. Intern. Med. - 1975. - V. 135. - P. 843.
183. Shalet S.M. Thyroid dysfunction following external irradiation to the neck for Hodgkin's disease in childhood//Clin. Radiol. - 1977. - V. 28. - P. 511.
184. Shigemitsu T., Sasao T. Effects of ^{131}I treatment on the thyroid//Kaku Igaku. - 1969. - V. 6. - P. 244.
185. Shivel J.N., Epling G.P. Early changes in the fine structure of the midlethally irradiated thyroid dogs//Radiat. Res. - 1969. - V. 37. - P. 71.
186. Shizume K. Long-term results of ^{131}I treatment for hyperthyroidism//Naika. - 1965. - V. 16. - P. 1277.
187. Shore R., Hempelmann L.H., Woodard E.D. Carcinogenic effects of radiation on the human thyroid gland//Radiation carcinogenesis/Eds. A.C.Upton, R.E.Albert, F.J.Furus, R.E.Shore. - New York, 1986. - P. 243.
188. Shore R.E., Woodward E.D., Hempelmann L.H. Radiation-induced thyroid cancer//Radiation carcinogenesis: epidemiology and biological significance. - New York, 1984. - P. 131.
189. Simon S.I., Lloyd R., Till J. et al. Development of a method to estimate thyroid dose from fallout radioiodine in a cohort study//Health Phys. - 1990. - V. 59. - P. 669.
190. Slanina J. et al. Long-term side effects in irradiated patients with Hodgkin's disease//Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1977. - V. 2. - P. 1.
191. Smith R.E. Thyroid function after mantle irradiation in Hodgkin's disease//JAMA. - 1981. - V. 245. - P. 46.
192. Spitalnik P.F., Straus F.H. Patterns of human thyroid parenchymal reaction following low-dose childhood radiation//Cancer. - 1978. - V. 41. - P. 1098.
193. Stevens W., Till J.E., Thomas D.C. et al. Report of a cohort study of thyroid disease and radioactive fallout from the Nevada test site. - National Cancer Institute, US Public Health Service Department of Health and Human Services, July 1992.
194. Stewart P.R., David C.L., Eftekari F. et al. Thyroid gland: US in patients with Hodgkin's disease treated with radiation therapy in childhood//Radiology. - 1989. - V. 172. - P. 159.
195. Sugiyama E., Shimokawa I., Iwasaki K. et al. Epidemiology of the thyroid cancer in Nagasaki-city with due regard for irradiation on atomic explosion//Nagasaki Med. J. - 1987. - V. 62. - P. 275.
196. Sugrue D., McEvoy M., Feely J., Drury M.I. Hyperthyroidism in the land of Graves': results of treatment by surgery, radio-iodine and carbimazole in 837 cases//Q. J. Med. - 1980. - V. 49. - P. 51.
197. Sundell-Bergmann S., Johansen K.J., Richter S. Enhancement of radiation sensitivity in iododeoxyuridine labelled cells exposed to low energy X-rays//Acta Oncol. - 1990. - V. 29. - P. 623.

198. **Sutcliffe S.B., Chapman R., Wrigley P.F.M.** Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease//Med. Ped. Oncol. - 1981. - V. 9. - P. 439.
199. **Tamura K., Shimaoka K., Friedman M.** Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma//Cancer. - 1981. - V. 47. - P. 2704.
200. **Vagenakis A.G., Braverman L.E.** Adverse effects of iodides on thyroid function//Med. Clin. N. Am. - 1975. - V. 59. - P. 1075.
201. **Van Best J.A.** Comparison of thyroid function in mice after various injected activities of ^{123}I , ^{125}I and ^{131}I //Int. J. Radiat. Biol. - 1982. - V. 42. - P. 545.
202. **Van Middlesworth L.** Effect of radiation on the thyroid gland//Adv. Intern. Med. - 1989. - V. 34. - P. 265.
203. **Walinder G.** Late effects of irradiation on the thyroid gland in mice. I. Irradiation of adult mice//Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. - 1972. - V. 2. - P. 433.
204. **Wang Z., Boice J.D., Wei L. et al.** Thyroid nodularity and chromosome aberrations among women in areas of high background radiation in China//J. Natl. Cancer Inst. - 1990. - V. 82. - P. 478.
205. **Wartofsky L., Burman K.D.** Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The euthyroid sick syndrome//Endocrinol. Rev. - 1982. - V. 3. - P. 164.
206. **Watanabe I.** Thyroid cancer following ^{131}I therapy for hyperthyroidism//Geka Chiryo. - 1980. - V. 42. - P. 385.
207. **Wilson R., McKillop J.H., Black E. et al.** Early prediction of hypothyroidism following ^{131}I treatment for Graves' disease//Eur. J. Nucl. Med. - 1988. - V. 14. - P. 180.
208. **Wolf I.** Risks to stable and radioactive iodine radiation of the thyroid//Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess. - New-York: Raven Press, 1985.
209. **Yamashita H., Yasutake S.** Results and late side effects of ^{131}I treatment for hyperthyroidism. (in Japanese)//Saishin Igaku. - 1961. - V. 16. - P. 758.
210. **Yoshii H.** The statistic study of radioactive iodine therapy for hyperthyroidism//Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. - 1981. - V. 41. - P. 33.
211. **Зубовский Г.А., Саркисян К.В., Матвеенко Е.Г., Горобец В.Ф.** Радиоизотопные методы исследования в диагностике заболеваний щитовидной железы//Стандартизованные методики радиоизотопной диагностики. - Обнинск, 1987. - С. 263-272.
212. **Шишкин И.П., Матвеенко Е.Г.** Состояние щитовидной железы у больных лимфогранулематозом после облучения области шеи (отдаленные результаты)//Радиоизотопная диагностика опухолей: Тезисы доклада Всесоюзной конференции. - Ленинград, 1992. - С. 90.
213. **Chiacciorini R.** Iodine-131 exposures and neoplasia //Radiat. Res. - 1990. - Vol. 124. - P. 359-360.
214. **Hamilton P., Chiacciorini R., Kaczmarek R.** A follow-up of persons who had iodine-131 and other diagnostic procedures during childhood and adolescence//Publ. FDA 89-8276, CDRH Food and Drug Administration. - Rockville, MD, 1989. - P. 37.
215. **Holm L., Wiklund K., Lundell G.** Thyroid cancer after diagnostic doses of iodine-131: A retrospective cohort study//J. Natl. Cancer Inst. - 1988. - Vol. 80. - P. 1132-1138.
216. **Дедов И.И., Дедов В.И.** Чернобыль: радиоактивный йод - щитовидная железа. - М., 1996. - 236 с.