

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ НА ТЕЧЕНИЕ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

А.В. Древал¹, А.Ф. Цыб², О.А. Нечаева¹, И.В. Комердус¹,
О.В. Перепелова¹, Б.Я. Дроздовский², П.И. Гарбузов², Т.Н. Гусева²

¹ Клиника терапевтической эндокринологии (рук. — проф., д.м.н. А.В. Древал) Московского областного научно-исследовательского клинического института (дир. — чл.-корр. РАМН, Г.А. Оноприенко)

² Отделение радиохирургического лечения открытыми радионуклидами (зав. — к.м.н. Б.Я. Дроздовский) Медицинского радиологического научного центра РАМН, Обнинск (дир. — акад. РАМН А.Ф. Цыб)

21 больной с диффузным токсическим зобом ДТЗ и эндокринной офтальмопатией получили лечение радиоактивным йодом. На момент проведения радиойодтерапии РИТ у всех больных с ЭОП была неактивной (1–3 балла активности) и не тяжелой. До проведения РИТ 6 человек не получали лечения ЭОП. 4 пациентам была проведена только рентгенотерапия орбит. 11 больных получили пульс-терапию глюкокортикоидами. Перед проведением радиойодтерапии была достигнута медикаментозная компенсация тиреотоксикоза; тиреостатические препараты отменены за 10 дней до введения терапевтической активности радиойода. Ухудшение течения ЭОП наблюдалось в первые 3 мес после РИТ у 47,7% больных, при этом редко (9,5%) в такой степени, которая требовала назначения специального курса глюкокортикоидной терапии. Основным провоцирующим ухудшение течения ЭОП фактором являлся послерадиационный гипотиреоз (90% случаев), компенсация которого быстро устраняла симптомы ЭОП в ближайшие 3 мес. К 9–12 мес после РИТ у 42,8% больных исчезли все симптомы ЭОП, которые наблюдались до РИТ. Проведенное до РИТ лечение ЭОП улучшало течение ЭОП после РИТ.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, радиойодтерапия, эндокринная офтальмопатия.

Effects of Radioiodine Therapy on the Natural History of Graves' Ophthalmopathy

A. Dreval¹, A. Tsyb², O. Nechaeva¹, I. Komerdus¹,
O. Perepelova¹, B. Drosdosky², P. Garbusov², T. Guseva²

¹ Department of Endocrinology of Moscow Regional Scientific Research Institute

² Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

21 patients with Graves' disease and Graves' ophthalmopathy (GO) received radioiodine treatment (RIT). Before 131-I therapy in all patients GO were non-active and no severe. Six patients not received any treatment before RIT; four patients received orbital radiotherapy and 11 patients received intravenous glucocorticoids. Thyreotoxicosis compensation were achieved by antithyroid medication before RIT. Antithyroid medication was stopped 10 days before RIT. Worsening of GO was seen on 47.7% patients 3 months after RIT, but only 9.5% of patients needed additional treatment GO. GO exacerbation take place in 90% of hypothyroid patients and its compensation reduced the symptoms of activity of GO for 3 months. 42.8% was without any symptoms of activity of GO by 9–12 months after RIT. Treatment of GO before RIT were improved the course of GO after RIT.

Key words: Graves' disease, radioiodine treatment, Graves' ophthalmopathy.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — заболевание, которое часто сопутствует (25–50% случаев) диффузному токсическому зобу (ДТЗ) [2, 5, 15], лечение и профилактика которого представляются в настоящее время одной из ведущих проблем клинической тиреологии [3, 8]. При этом полагают, что в отличие от других методов лечения тиреотоксикоза

радиойодтерапия (РИТ) ДТЗ ухудшает течение офтальмопатии [6, 12, 14, 16]. Объясняется это тем, что радиация, поражая тиреоциты, приводит к массивному высвобождению общих с ретробульбарной тканью антигенов, которые, в свою очередь, стимулируют образование антител, индуцирующих появление или активацию ЭОП [10]. В то же время резкое

повышение уровня ТТГ при развитии гипотиреоза может стимулировать продукцию антигенов оставшимися тиреоцитами или индуцировать пролиферацию и дифференцировку ретробульбарных преадицитов с экспрессией рецепторов к ТТГ, что также приводит к появлению или активизации ЭОП [4, 10]. В связи с этим назначение до РИТ глюкокортикоидов в качестве иммуносупрессоров позволяет улучшить прогноз ЭОП [7]. Вместе с тем многие вопросы, связанные с течением ЭОП, после РИТ остаются нерешенными, чему и посвящена данная статья.

Материал и методы

Лечение радиоактивным йодом получил 21 больной (5 мужчин и 16 женщин) в возрасте $49,0 \pm 11,6$ года с ДТЗ и ЭОП. Все больные наблюдались в клинике эндокринологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Длительность тиреотоксикоза на момент проведения РИТ составила 28,0 мес (11,0; 120,0), длительность ЭОП на момент проведения РИТ – 11,0 мес (6,0; 40,0).

Применялась шкала балльной оценки клинической активности ЭОП (CAS) (табл. 1), предложенная в 1992 г. специально созданным комитетом четырех тиреоидных ассоциаций [9], согласно которой ЭОП считается активной при наличии 4 и более указанных в табл. 1 симптомов. На момент проведения РИТ у всех больных ЭОП была неактивной (1–3 балла активности) и не тяжелой. Критериями исключения из исследования были больные с активной ЭОП на момент проведения РИТ.

До проведения РИТ 6 пациентов не получали лечения ЭОП, 4 больным была проведена только рентгенотерапия орбит в дозе 10 Грей на каждое височное поле. 11 пациентов получили пульс-терапию глюкокортикоидами (метилпреднизолон) в средней курсовой дозе 3,0 г (1,0; 6,0). Трем больным после пульс-терапии глюкокортикоидами была проведена и рентгенотерапия орбит.

До выполнения РИТ все больные получали тиреостатическую терапию. После достижения эутиреоза, за 10 дней до назначения терапевтической активности радиоактивного йода, тиреостатические препараты были отменены и больные были направлены на РИТ в отделение радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ РАМН (г. Обнинск). Терапевтическая активность (T_A) радиоактивного йода подсчитывалась индивидуально по формуле:

$$T_A = [A_n / (C/V)] \times 100, (1)$$

где V – объем ЩЖ; C – захват диагностической активности радиоiodа к 24 ч; A_n – коэффициент, который может иметь одно из 4 значений ($A_1 = 0,15$, $A_2 = 0,2$, $A_3 = 0,25$ и $A_4 = 0,3$) и выбирается врачом

Таблица 1. Симптомы эндокринной офтальмопатии, которые используются для диагностики ее активности (При сумме баллов 4 и более ЭОП считается активной.)

Симптомы ЭОП	Баллы
Спонтанная ретробульбарная боль	1
Боль при движении глазных яблок	1
Покраснение век	1
Гиперемия конъюнктивы	1
Хемоз	1
Набухание слезного мясца	1
Периорбитальный отек	1

в зависимости от определенных клинических показателей течения ДТЗ [1].

Вычисленную T_A больной получал в виде раствора йодида натрия однократно, перорально. Тиреотропный гормон (ТТГ) и свободный тироксин (св. T_4) исследовали в плазме крови натошак иммунохемилюминесцентным методом набором Abbott США на автоматическом анализаторе (Architex, Abbott, США). Нормальные показатели ТТГ – 0,4–4,0 мкМЕ/мл, св. T_4 – 10,3–24,5 пмоль/л. Исследование ТТГ, св. T_4 , а также оценка активности ЭОП проводились до и через 1, 3, 5, 6, 9 и 12 мес после лечения радиоактивным йодом.

Статистический анализ данных проводился при помощи программ Statistica 6,0 и BIOSTAT. Использовались критерии Крускала–Уоллиса и критерий Дана для множественных сравнений групп. Данные в тексте представлены в виде $M \pm m$ (где M – среднее арифметическое, m – среднееквадратичное отклонение) или $Me (25; 75)$ (где Me – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Перед лечением радиоактивным йодом у всех больных была неактивная ЭОП (сочетание менее 4 симптомов активности офтальмопатии) (рис. 1).

При этом не было ни одного больного без проявления симптомов активности офтальмопатии (табл. 2).

Наиболее часто наблюдались гиперемия конъюнктивы (66,7%), гиперемия век (62%) и периорбитальный отек (47,6%) (табл. 2). Сочетание гиперемии век с гиперемией конъюнктивы встречалось чаще всего – у 19% больных. Больных с отеком слезного мясца не наблюдалось ни до проведения РИТ, ни после.

Через 1,5 мес после проведения РИТ у 33,3% больных исчезли все симптомы активности ЭОП (см. рис. 1). В результате частота встречаемости всех симптомов, за исключением спонтанной боли, сни-

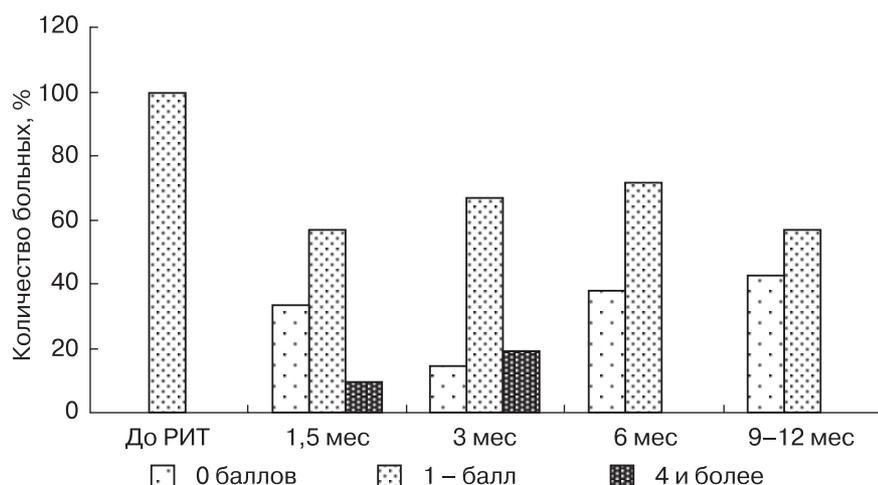


Рис. 1. Соотношение больных с различной активностью ЭОП до и после проведения РИТ (21 больной).

Таблица 2. Частота встречаемости симптомов активности ЭОП до и после проведения РИТ (21 больной)

Симптомы активности ЭОП	Кол-во больных (%)				
	на момент проведения РИТ	после проведения РИТ			
		1,5 мес	3 мес	6 мес	9-12 мес
Гиперемия конъюнктивы	14 (66,7)	6 (28,6)	11 (52,4)	7 (33,3)	4 (19)
Гиперемия век	13 (62)	7 (33,3)	8 (38,1)	7 (33,3)	2 (9,5)
Периорбитальный отек	10 (47,6)	8 (38,1)	13 (62)	10 (47,6)	8 (38,1)
Хемоз	8 (38,1)	2 (9,5)	3 (14,3)	2 (9,5)	1 (4,7)
Боль при движении ГЯ	6 (28,6)	4 (19)	5 (23,8)	4 (19)	3 (14,3)
Спонтанная боль за ГЯ	1 (4,7)	3 (14,3)	1 (4,7)	2 (9,5)	0
Без симптомов	0	7 (33,3)	3 (14,3)	6 (28,6)	9 (42,8)

зилась (см. табл. 2). Вместе с тем у 9,5% больных ЭОП стала активной (сочетание 4 и более симптомов). Но, так же как и до проведения РИТ, гиперемия конъюнктивы, гиперемия век и периорбитальный отек встречались наиболее часто на протяжении всего периода наблюдения (см. табл. 2).

К 3-му мес частота гиперемии конъюнктивы и периорбитального отека заметно возросла, что привело к снижению более чем в 2 раза процента больных без симптомов активности ЭОП. Также возрос процент больных с активной ЭОП, причем у двух из них симптомы были настолько выражены, что потребовалось проведение лечения глюкокортикоидами.

Через 6 мес после РИТ частота проявления симптомов (см. табл. 2) и активности (см. рис. 1) практически вернулись к тем значениям, которые наблюдались через 1,5 мес после лечения радиоактивным йодом. К 9-12-му мес после лечения радиоактивным йодом частота проявления большинства симптомов была ниже, чем до РИТ (см. табл. 2). Максимальный процент больных с активной ЭОП наблюдался к 3-му мес (см. рис. 1), то есть именно тогда, когда процент больных с некомпенсирован-

ным гипотиреозом также был самым высоким (рис. 2).

В связи с этим процент активной ЭОП может быть искусственно завышен за счет того, что периорбитальный отек у больного с некомпенсированным гипотиреозом ошибочно отнесен к признаку активности ЭОП.

Из рис. 3 видно, что появление периорбитального отека было явно связано со снижением функции ЩЖ: развитие, как правило, через 3 мес гипотиреоза сопровождалось появлением у этих больных периорбитального отека, который исчезал к 6 мес на фоне заместительной терапии. Следует отметить, что у тех больных, у которых периорбитальный отек был до развития гипотиреоза, его компенсация не всегда приводила к устранению отека (см. рис. 3). То есть в последнем случае появление периорбитального отека следует расценивать как симптом активности ЭОП. Аналогично и нарастание или появление периорбитального отека на фоне эутиреоза или тиреотоксикоза можно расценивать как признак активности ЭОП (см. рис. 3).

По этой причине была пересчитана частота встречаемости симптомов активности ЭОП: не учи-

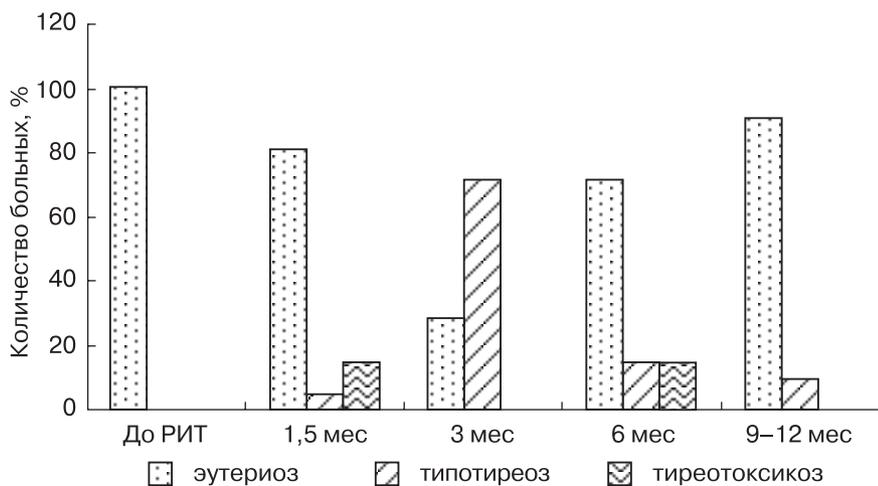


Рис. 2. Соотношение больных с различной функцией ЩЖ. Эутиреоз – нормальный уровень св.Т₄ без или на фоне приема заместительной/тиреостатической терапии; гипотиреоз – некомпенсированный гипотиреоз; тиреотоксикоз – некомпенсированный тиреотоксикоз.

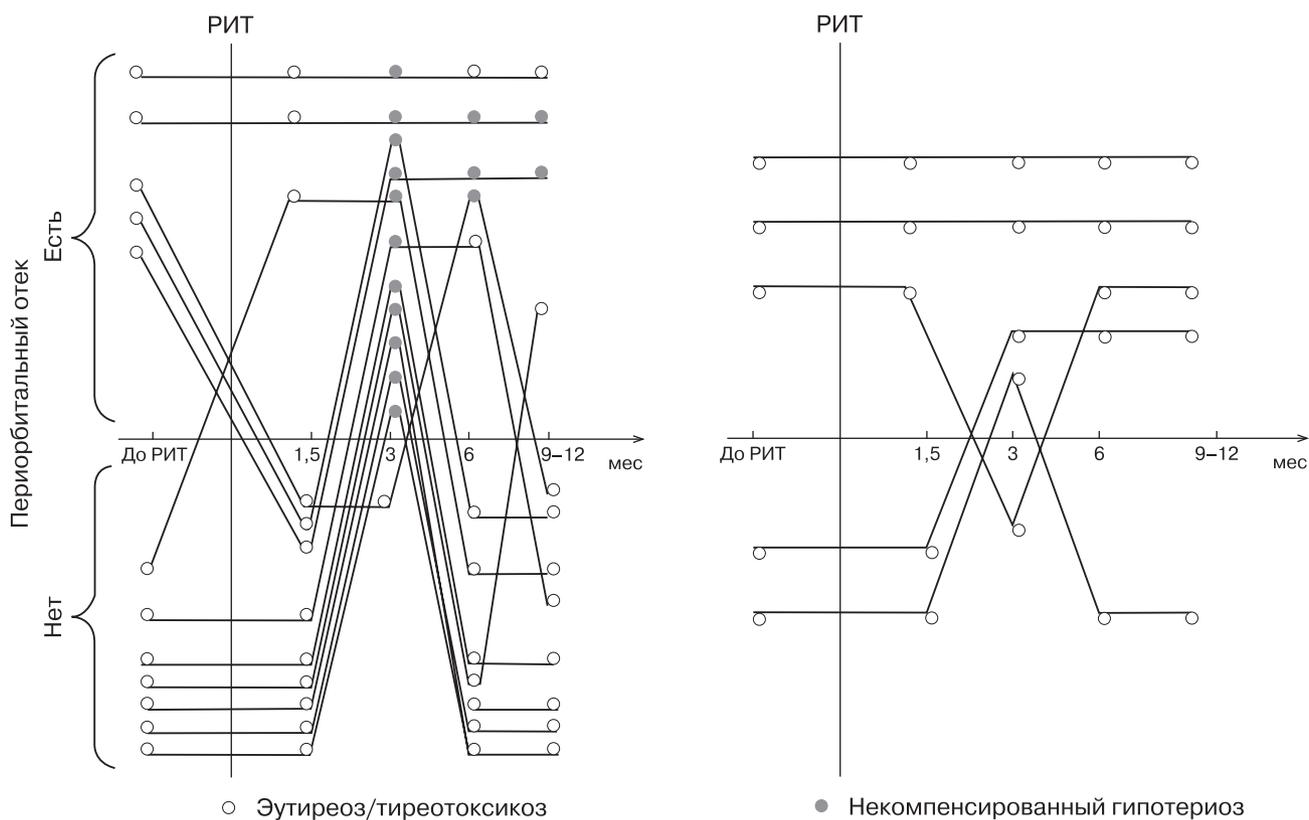


Рис. 3. Симптом “периорбитальный отек” у больных с гипотиреозом (слева) и у больных без гипотиреоза (справа).

тивался периорбитальный отек как проявление активности ЭОП, когда у больного были лабораторные признаки гипотиреоза (низкий Т₄ и повышенный ТТГ) (табл. 3).

Исходя из этих результатов рассмотрим динамику активности ЭОП, исключив проявление периорбитального отека, несомненно, связанного со снижением функции ЩЖ, то есть больных, у которых периорбитальный отек появился только на фоне ги-

потиреоза и исчез после назначения адекватной заместительной терапии тироксином (рис. 4).

В результате наибольший процент больных с активной ЭОП (9,5%) сместился к 1,5 мес после радиоiodотерапии (см. рис. 4). Этот результат в большей степени соответствует представлениям о патогенезе активизации ЭОП после радиоiodотерапии [10]: активизацию аутоиммунного процесса (ЭОП) можно ожидать в ближайший месяц после массив-

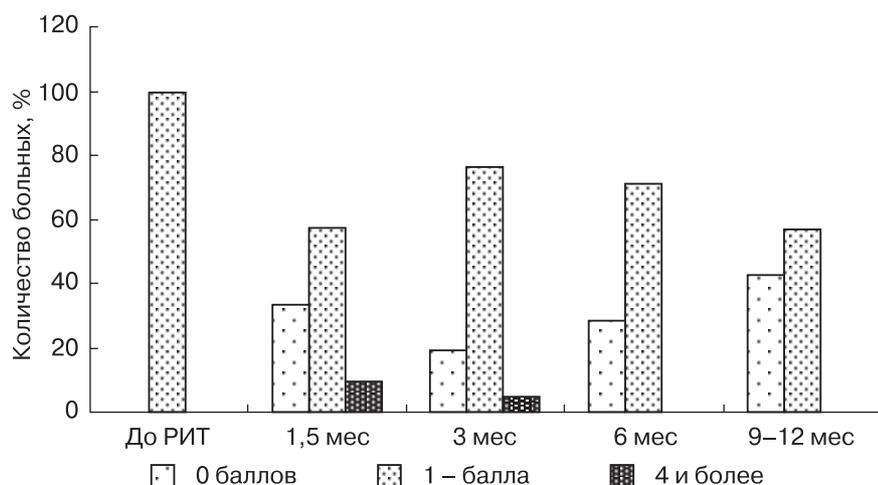


Рис. 4. Динамика активности ЭОП после исключения симптома "периорбитальный отек" у больных с декомпенсированным гипотиреозом.

Таблица 3. Частота встречаемости симптомов активности ЭОП до и после РИТ. (Исключен симптом "периорбитальный отек" как проявление гипотиреоза у больных (21) с декомпенсированным гипотиреозом.)

Симптомы активности ЭОП	Кол-во больных (%)				
	на момент проведения РИТ	после проведения РИТ			
		1,5 мес	3 мес	6 мес	9-12 мес
Гиперемия конъюнктивы	14 (66,7)	6 (28,6)	11 (52,4)	7 (33,3)	4 (19)
Гиперемия век	13 (62)	7 (33,3)	8 (38,1)	7 (33,3)	2 (9,5)
Периорбитальный отек	10 (47,6)	8 (38,1)	8 (38,1)	8 (38,1)	8 (38,1)
Хемоз	8 (38,1)	2 (9,5)	3 (14,3)	2 (9,5)	1 (4,7)
Боль при движении ГЯ	6 (28,6)	4 (19)	5 (23,8)	4 (19)	3 (14,3)
Спонтанная боль за ГЯ	1 (4,7)	3 (14,3)	1 (4,7)	2 (9,5)	0
Без симптомов	0	7 (33,3)	5 (23,8)	7 (33,3)	9 (42,8)

ного поступления в кровотоки антигена (белков тиреоцитов, разрушенных ^{131}I). Через 3 мес после проведенного лечения процент больных с активной ЭОП (более 4 баллов) снизился, однако процент больных с активностью ЭОП 1-3 балла оставался наибольшим за весь период наблюдения (см. рис. 4). Следует отметить, что у 2 больных (9,5%) к 3-му мес проявления активности ЭОП не уменьшились, в связи с чем у них была проведена пульс-терапия глюкокортикоидами. Полученные нами данные совпадают с результатами обширного исследования, проведенного Bartallena и соавт. [6], в котором было показано, что в лечении глюкокортикоидными препаратами в связи с ухудшением течения ЭОП после РИТ нуждалось 8% больных. К 6-му мес больных с активной ЭОП не наблюдалось. К 9-12-му мес процент больных без симптомов активности офтальмопатии был максимальным (см. рис. 4).

Вместе с тем в течение периода наблюдения были больные, у которых увеличивалось количество симптомов ЭОП, но их сумма не достигала 4 и более баллов. То есть не было активной ЭОП, однако имелось некоторое ухудшение проявления этого заболе-

Таблица 4. Изменение числа (на 1 и более) симптомов активности у больных с ЭОП (21 человек)

Число симптомов ЭОП	Процент больных после РИТ			
	1,5 мес	3 мес	6 мес	9-12 мес
Увеличилось	19,0	47,7	14,2	14,2
Уменьшилось	42,9	19,0	47,7	61,9
Не изменилось	38,1	33,3	38,1	23,9

вания. Динамика изменений симптомов активности у всех больных представлена в табл. 4 и на рис.5. При этом отметим, что периорбитальный отек, появившийся на фоне некомпенсированного гипотиреоза, не относили к проявлениям эндокринной офтальмопатии и в этом анализе. Из табл. 4 видно, что увеличение числа симптомов ЭОП в нашем исследовании наблюдалось у 47,7% больных, так же как и в двух других обширных исследованиях, ухудшение течения ЭОП отмечалось у 15-33% больных [9, 13].

Как видно на рис. 5, ухудшение течения ЭОП через 1,5 мес после РИТ наблюдалась как у больных с изменившейся функцией ЩЖ, так и у больных с эутиреозом. В то же время к 3-му мес после РИТ у

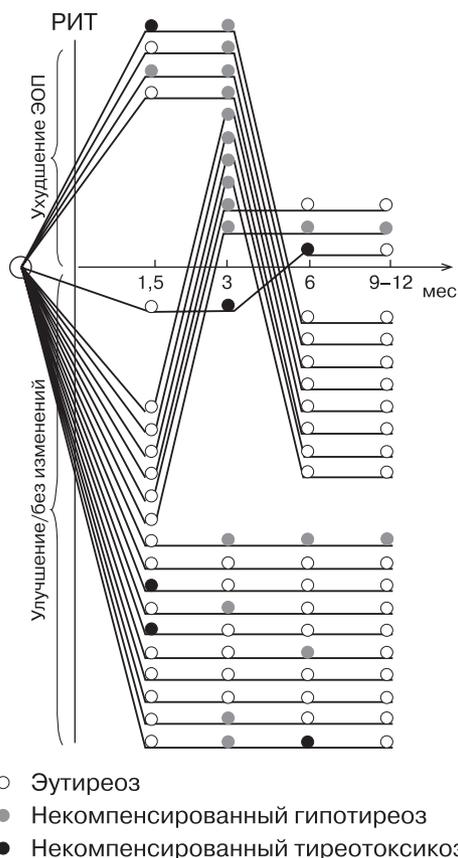


Рис. 5. Изменение течения эндокринной офтальмопатии после радиоiodтерапии.

90% больных ухудшение течения ЭОП сопровождалось развитием некомпенсированного гипотиреоза (рис. 5).

Следует отметить, что в исследованиях A.W. Kung и соавт. [11] и Tallsted и соавт. [14] было показано, что развитие или ухудшение течения ЭОП совпадало с развитием гипотиреоза и повышением уровня ТТГ после проведения РИТ.

Вместе с тем максимальный процент больных с активной ЭОП наблюдался через 1,5 мес после лечения радиоактивным йодом (см. рис. 4). Вероятно, массивное разрушение ЩЖ в 1-й мес после РИТ вызывает обострение течения ЭОП как аутоиммунного процесса в большей степени и с большим числом симптомов, чем развитие гипотиреоза через 3 мес, которое приводит к росту меньшего числа симптомов и, соответственно, активности ЭОП.

Учитывая различное лечение ЭОП перед проведением РИТ, все больные были распределены на 3 группы: 1-я – больные, не получившие какого-либо лечения ЭОП до РИТ (6 человек); 2-я – получившие пульс-терапию глюкокортикоидами (11 человек) не позднее чем за 6 мес до РИТ; 3-я – пациенты, получившие рентгенотерапию орбит до РИТ (4 человека). К 1,5 мес после РИТ в группе пациентов, не получивших лечения ЭОП, процент больных с активной ЭОП был несколько больше, чем в группе больных, получивших пульс-терапию ГКС ($p > 0,05$) (рис. 6, 7).

Также в 1-й группе (не получивших лечения ЭОП до РИТ) было меньше больных с отсутствием симптомов активности офтальмопатии ($p = 0,3$). К 3-му мес после РИТ обе группы были практически сходными по соотношению больных с различной активностью ЭОП (см. рис. 6, 7). Однако в дальнейшем в 1-й группе не было больных с отсутствием симптомов активности ЭОП (см. рис. 6). В то же время в группе больных, получивших превентивную терапию глюкокортикоидами, процент больных без симптомов активности ЭОП имел тенденцию к постепенному увеличению ($p = 0,1$ между группами) (см. рис. 7).

Необходимо отметить, что в группе больных, получивших лечение глюкокортикоидами, через 3 мес после РИТ повторное проведение пульс-терапии понадобилось 1 больному.

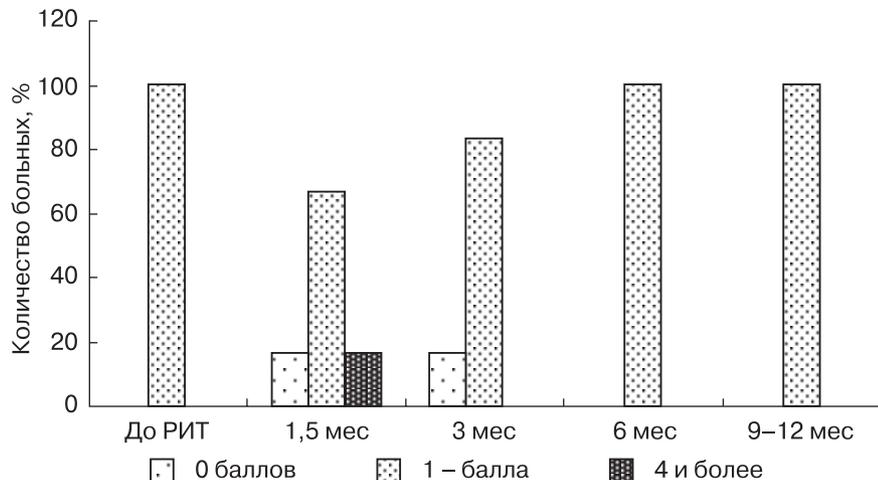


Рис. 6. Динамика активности ЭОП у больных, не получивших превентивного лечения ЭОП (6 человек).

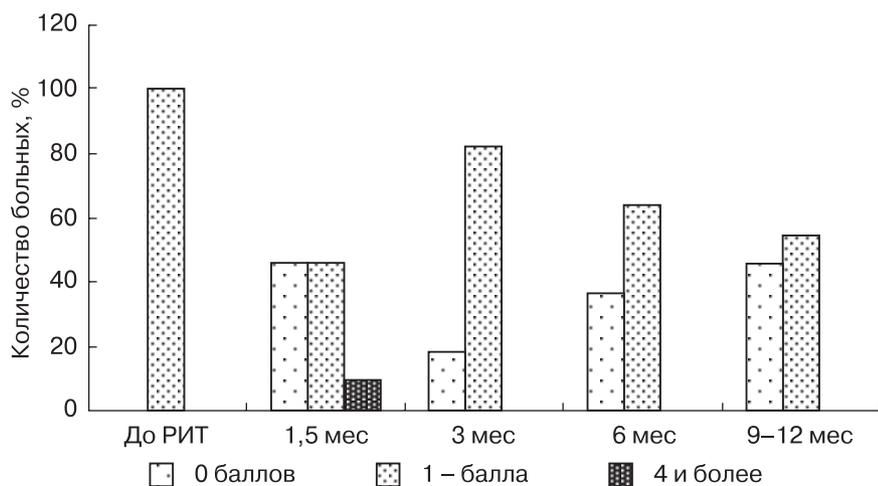


Рис. 7. Динамика активности ЭОП у больных, получивших лечение ГКС (11 человек).

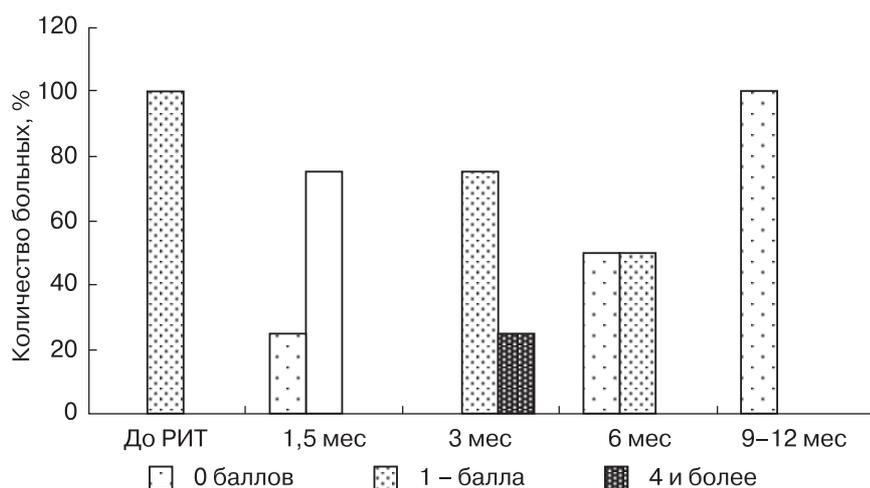


Рис. 8. Динамика активности ЭОП у больных, получивших до проведения РИТ рентгенотерапию орбит (4 человека).

Группа больных, получивших рентгенотерапию орбит перед проведением РИТ была небольшой (4), поэтому можно отметить лишь тенденцию к улучшению течения ЭОП после РИТ по сравнению с больными, не получившими лечения ЭОП (рис. 8). В этой группе проведение пульс-терапии также понадобилось 1 больному через 3 месяца после РИТ.

Таким образом, проведенное лечение ЭОП до РИТ (как пульс-терапия ГКС, так и рентгенотерапия) приводит не только к предотвращению активизации ЭОП, но и к закономерной регрессии симптомов активности ЭОП в отдаленные сроки после РИТ. Эти результаты совпадают с данными других исследователей [7, 16].

Выводы

Ухудшение течения ЭОП наблюдается в первые 3 мес после РИТ у 47,7% больных, но при этом редко (9,5%) в такой степени, которая требует назначения специального курса глюкокортикоидной терапии. Симптомы ЭОП, индуцированные РИТ, исчезают через 6 мес даже без специального лечения,

а к 9–12-му мес у 42,8% больных исчезают симптомы ЭОП, которые наблюдались до РИТ.

Поскольку отсутствуют надежные дифференциально-диагностические внешние признаки периорбитального отека, обусловленного гипотиреозом или эндокринной офтальмопатией, то рекомендуется его не учитывать у больных с ЭОП на фоне некомпенсированного гипотиреоза, так как в противном случае процент активной ЭОП завышается на 10%. Основным провоцирующим ухудшение течения ЭОП фактором является послерадиационный гипотиреоз (90% случаев), компенсация которого быстро устраняет симптомы ЭОП в ближайшие 3 мес. Проведенное до РИТ лечение ЭОП улучшает течение ЭОП после РИТ.

Список литературы

1. Древаль А.В., Цыб А.Ф., Нецаева О.А., Комердус И.В. и др. Эффективность лечения диффузного токсического зоба в зависимости от расчетной терапевтической активности радиоактивного йода // Проблемы эндокринологии. 2007. Т. 53, № 2. С. 45–48.

2. Древалъ А.В., Нечаева О.А., Сафиуллина И.М. и др. Аппроксимация по двумерным МРТ-граммам объема прямых глазодвигательных мышц у больных с эндокринной офтальмопатией // Вестник рентгенологии и радиологии. 2003. № 5. С. 4–9.
3. Dreval A., Nechaeva O., Bardeeva Y. et al. Methylprednisolon therapy in Graves' ophthalmopathy // 8th Europ Congress of Endocrinology // Endocrine Abstracts. 2006. V. 11. P. 146.
4. Dreval A., Nechaeva O., Shestakova T. et al. Esti mation of influence radioiodine treatment on course of Graves' ophthalmopathy 9th Europ Congress of Endocrinology // Endocrine Abstracts. 2007. V. 14. P. 321.
5. Bahn R.S., Heufelder A.E. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy // N. Engl. J. Med. 1993. V. 329. P. 1468–1475.
6. Bartallena L., Marcocci C., Bogazzi F. et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy // N. Engl. J. Med. 1998. V. 338. P. 73–78.
7. Bartallena L., Marcocci C., Bogazzi F. et al. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism // N. Engl. J. Med. 1989. V. 321. P. 1349–1352.
8. Bartallena L., Marcocci C., Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? // Eur. J. of Endocrinol. 2002. V. 146. P. 457–461.
9. Bartallena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and Perspectives // Endocrine Reviews. 2000. V. 21, N 2. P. 168–199.
10. Burch H.B., Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management // Endocr. Rev. 1993. V. 14. P. 747–793.
11. Kung A.W., Yau C.C., Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. V. 79. P. 542–546.
12. Marcocci C., Bruno-Bossio G., Manetti L. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy // Clin. Endocr. 1999. V. 51. P. 503–508.
13. Tallstedt L., Lundell G., Topping O. et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism // N. Engl. J. Med. 1992. V. 326. P. 1733–1738.
14. Tallstedt L., Lundell G., Blomgren H., Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? // Eur. J. Endocrinol. 1994. V. 130. P. 494–497.
15. Walsh J.P., Dayan C.M. Radioiodine and thyroid eye disease // BMJ. 1999. V. 319. P. 68–69.
16. Wiersinga W.M. Preventing Graves' ophthalmopathy // N. Engl. J. Med. 1998. V. 338. P. 121–122.