

Механизмы развития анемического синдрома у пациентов пожилого возраста с гипотиреозом

Молдабек Г.К.

НИИ кардиологии и внутренних болезней

УДК 616.441-008.64:616.155.194:612.017.1

Қарт аурулардың гипотиреоз кезеңіндегі анемиялық синдром даму механизмдері

Бұл мақалада егде жастағы эндокриндік сырқаттар, оның ішінде гипотиреоз кезеңіндегі анемиялық синдром даму механизмдері көрсетілген. Тиреоидты гормондардың жетіспеушілігі және цитокиндер бұзылыстарының анемияның дамуына әсер етуі қаралынған.

Қарт кісілерде анемиялық синдромның анықтау және емдеу ерекшеліктері туралы жазылған.

Механизмы развития анемического синдрома у пациентов пожилого возраста с гипотиреозом

В данной статье сделана попытка раскрыть механизмы развития анемического синдрома при гипотиреозе, у больных пожилого возраста. Рассмотрено влияние дефицита тиреоидных гормонов и цитокинов на развитие анемического синдрома при аутоиммунном тиреоидите. Даны особенности диагностики и лечения анемического синдрома у пожилых больных.

Mechanisms of development anemic syndrome at hypothyroidism of old patients

G.K.Moldabek

In the article given attempt to open mechanisms of development anemic syndrome are in detail described in particular at hypothyroidism of old patients. Influence of deficiency thyroid hormones and cytokines on development anemic syndrome is considered at autoimmune thyroiditis.

Given specific characteristics' of diagnostic and treatment anemic syndrome at hypothyroidism of old patients.

Одним из частых заболеваний эндокринной системы является патология щитовидной железы, а именно - гипотиреоз. Легкая анемия при гипотиреозе встречается довольно часто. Чем тяжелее протекает клиника гипотиреоза, тем сложнее добиться компенсации гематологического статуса.

По данным ВОЗ (1998г.) анемия имеется у 1 987 300 000 жителей планеты [1]. Анемический синдром является достаточно распространенной патологией, встречающейся в повседневной медицинской практике. Анемический синдром (АС) - симптомокомплекс, проявляющийся снижением концентрации гемоглобина, снижением числа эритроцитов в единице объема крови, сопровождающийся соответствующими клиническими проявлениями (анемическим, циркуляторно-гипоксическим синдромами), возникающий при различных заболеваниях [2].

Конкурирующими заболеваниями, при которых развивается анемия, являются хронические заболевания почек и печени (по 22% из всей группы анемий), легочные процессы и поражение желудочно-кишечного тракта (по 19-18%), эндокринные заболевания (16%), злокачественные новообразования, геморрой и ревматоидный артрит (по 6-5%). У части пациентов может быть сочетание вышеуказанных факторов. Анемии как заболевание крови составляют всего 6% и, примерно в 20% случаев причину установить не удается [3,4,5,6]. В этой связи, проблема дифференциальной диагностики анемий становится междисциплинарной, и требует от врачей различных специальностей квалифицированного умения и навыков распознавания причины. Основными этиологическими факторами развития гипопролиферативной анемии являются почечная недостаточность, гипометаболический статус (гипотиреоз, пангипопитуитаризм), заболевания, сопровождающиеся недостатком белка в организме.

Особенностью анемии у пожилых является влияние одновременно многих этиологических факторов, которые маскируют проявления анемического синдрома и усугубляют течение, часто встречающихся в пожилом возрасте, сердечно - сосудистых и неврологических заболеваний. Необходимо также помнить, что в возрасте старше 65 лет

уменьшение концентрации гемоглобина связано с возрастным снижением баланса половых гормонов. Тяжелые анемии среди полного здоровья предполагают наличие недиагностированного онкологического процесса [7,8].

Как было сказано выше, в клинической практике нередко встречаются анемии, в развитии которых могут иметь значение два или более патогенетических механизма [3,4,7,8,9]. Сочетанный патогенетический вариант может встречаться при следующих заболеваниях:

- гипотиреоз (нарушение синтеза эритроидных клеток вследствие пониженной потребности тканей в кислороде, дефицит железа из-за нарушения его всасывания при недостатке тиреоидных гормонов, регулирующих всасывание железа);

- хронические заболевания печени (гемолиз, перераспределение железа в депо, дефицит витамина В12);

- хроническая почечная недостаточность (гемолиз вследствие механического разрушения эритроцитов на фоне ДВС-синдрома, снижение продукции эритроидных клеток из-за наличия ингибитора эритропоэза, дефицит железа при частых кровопотерях);

- заболевания кишечника с нарушением всасывания (дефицит железа, витамина В12, фолиевой кислоты);

- хронические воспалительные заболевания (перераспределение железа, гемолиз, угнетение эритропоэза).

Первичный гипотиреоз проявляется дефицитом тиреоидных гормонов в организме, который обусловлен дефектным функционированием самой щитовидной железы. Причины приобретенного первичного гипотиреоза могут быть весьма разнообразны. Наиболее простая форма - гипотиреоз, развившийся из-за дефицита йода. В этом случае снижение уровня тиреоидных гормонов не достигает предельных величин, а само заболевание медленно прогрессирует. Первичный гипотиреоз может быть следствием деструкции щитовидной железы при поступлении в организм радиоактивного йода при проведении терапевтических мероприятий или большого поступления этого элемента с вдыхаемым воздухом или пищей, что имело место, например, при аварии на ЧАЭС. Подобным действием обладают и достаточно высокие дозы внешнего

радиационного облучения. Первичный гипотиреоз закономерно развивается и после хирургического удаления щитовидной железы.

Другой возможный этиологический фактор - передозировка тиреостатических препаратов и средств, содержащих высокие концентрации йода, например, амиодарона. Острые или хронические гипотиреоидные состояния возникают и вследствие попадания в организм промышленных ядов, пестицидов, фунгицидов. Дефицит гормонов щитовидной железы обусловливается повышенным распадом тиреоидных гормонов в печени и усиленного их выведения через желудочно-кишечный тракт.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) это наиболее частая причина гипотиреоза, клиническая манифестация которого проявляется недостаточностью в организме тиреоидных гормонов [10]. Хронический аутоиммунный тиреоидит впервые описан Хашимото в 1912 году, а в отечественной литературе - в 1964 году. Согласно данным популяционных исследований, АИТ встречается наиболее часто в структуре эндокринных болезней. Явные проявления АИТ регистрируются у 1% населения земного шара, а субклинические формы - у 10-15% практически здоровых людей. АИТ характеризуется длительным и прогрессивным разрушением эпителиальных клеток щитовидной железы за счет действия эффекторных элементов иммунных реакций с дальнейшим их развитием в результате гипотиреоидного состояния. В настоящее время в клинической практике выделяют две основные формы АИТ - гипертрофическая (зоб Хашимото) и атрофическая (первичная микседема, фиброзно-инвазивный зоб Риде-ля). Отдельную форму, которая может иметь также аутоиммунную природу, представляет послеродовой тиреоидит. АИТ по всем признакам является мультифакторным заболеванием. Часто аутоиммунный тиреоидит носит семейный характер. У разнояйцевых близнецов он возникает одновременно в 3-9% случаев, тогда как у однояйцевых - в 30-60% случаев. Помимо этого, АИТ в пределах одной семьи часто ассоциируется с другими аутоиммунными заболеваниями, характерными для полиэндокринного аутоиммунного синдрома - пернициозной анемией, аутоиммунным первичным гипокортицизмом, хроническим активным гепатитом, сахарным диабетом I типа, аллергическим альвеолитом, витилиго, гнездой плешивостью, ревматоидным артритом и другими. По данным многих исследователей, АИТ чаще возникает у лиц с фенотипом HLA DR3, DR4, DR5, но наиболее часто данная патология встречается у людей с фенотипом HLA DQW7 [10,11]. Однако связь между HLA-генами и АИТ далеко не однозначна. Обнаружены ассоциации данной патологии с молекулами HLA у людей разных рас, внутри популяции и даже среди членов одной семьи. Большая частота возникновения АИТ у женщин свидетельствует о возможной связи между генами X-хромосомы и развитием аутоиммунного процесса. Наиболее часто АИТ проявляется в возрасте 25-35 лет, но может встречаться в любом возрасте [10,11,12,13]. Реализация генетической предрасположенности к АИТ существенно зависит от наличия и действия многих факторов окружения. По своей природе они могут быть как эндогенного, так и экзогенного происхождения. Заболеваемость увеличивается с возрастом, что связывается с накоплением отрицательного действия разных факторов и возможным нарушением механизмов иммунорегуляции.

Формирование аутоиммунного гипотиреоза отмечено у больных, которые принимали α -интерферон, интерлейкин (ИЛ-2), гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор или литий. Но и при этом аутоагрессия регистрировалась только у пациентов со скрытым тиреоидитом или с высокой предрасположенностью к данному заболеванию.

Таким образом, аутоиммунный тиреоидит является не только полигенным, но и многофакторным заболеванием. Именно взаимодействие многих факторов при определенных условиях может повлечь за собой возникновение аутоагрессии. При АИТ в периферической крови определяются антитела к тиреоглобулину, тиропероксидазе, антигенам клеточной поверхности, тиреоидным гормонам, а иногда и блокирующие антитела к рецептору для ТТГ. Одновременно в организме больного выявляются и соответствующие аутореактивные Т-лимфоциты. Так как у больных с АИТ клеточные и молекулярные элементы щитовидной железы не изменены, формирование аутоагрессии может быть следствием лишь поломки механизмов иммунной толерантности. Прежде всего, это касается процессов удаления аутореактивных клонов лимфоцитов в костном мозге и тимусе (центральная толерантность). Однако очевидно, что при тиреоидите Хашимото имеют место и нарушения механизмов периферической толерантности, а также процессов формирования активной супрессии. На первом этапе формирования аутоагрессии Т-цитотоксические клетки при взаимодействии с тиреоцитами вызывают гибель последних, что приводит к разрушению фолликулов и поступлению в окружающую среду множества других антигенов щитовидной железы. Что, в конечном счете, приводит к расширению аутоиммунного процесса за счет вовлечения в иммунный ответ других клонов аутореактивных клеток. Данный процесс проявляется появлением в крови вначале антитиреоглобулиновых антител, а затем антитиреопероксидазных, то есть антител на молекулы, которые в норме мало-доступны для лимфоцитов. При этом аутоагрессия приобретает не только поликлональный характер, но и манифестируется генерацией множества других эффекторов иммунного ответа, включая и аутоантитела. Некоторые из аутоантител при связывании с эпителиальными клетками могут активировать комплемент, что при определенных условиях вызывает комплементзависимый лизис последних. Другие же антитела связываются с так называемыми естественными киллерами, что приводит к антителоопосредованному клеточному разрушению эпителиальных структур. Кроме того, антитела и антигены способны образовывать иммунные комплексы, которые активируют эпителий щитовидной железы. В результате тиреоциты сами начинают продуцировать такие цитокины, как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, а также простагландин E2 [14]. Дополнительно такие же вещества плюс туморнекротический фактор и γ -интерферон выделяются активированными аутореактивными клетками при первичном взаимодействии последних с тканями щитовидной железы. С одной стороны, они являются провоспалительными факторами, а с другой - веществами с цитотоксической активностью, направленной на неспецифическое разрушение близлежащих клеточных элементов. Помимо этого, ИЛ-6 и ИЛ-8 обладают хемотаксическими свойствами, что сказывается на дополнительном привлечении к месту событий новых лимфоцитов и макрофагов (вторичный инфильтрат). Вследствие этого расширяется инфильтрация железы мононуклеарными клетками и усиливается выброс цитокинов с последующей активацией аутоиммунных реакций. Возникает порочный круг взаимодействия клеточных и гуморальных реакций, ведущих к расширению разрушительных событий в щитовидной железе, и это обстоятельство, в конечном итоге, приводит к снижению функциональных способностей органа. Недавно был открыт еще один из возможных путей разрушения тиреоцитов, связанный с включением механизма запрограммированной гибели клеток путем апоптоза. Нормальные тиреоциты экспрессируют на своей поверхности Fas лиганд (Fas L). В процессе аутоиммунной воспалительной реакции ИЛ-1, который продуцируется макрофагами, индуцирует

синтез тиреоцитами Fas антигена. В результате на эпителиальных клетках щитовидной железы одновременно экспрессируется большое количество молекул обоих видов, и аутокринное взаимодействие между ними индуцирует сигнал для включения генов запрограммированной гибели тиреоцитов. Важно отметить, что данный процесс существенно ингибируется тиреотропным гормоном. В тоже время тиреоциты обладают возможностью самозащиты, которая заключается в том, что активированные эпителиальные клетки начинают экспрессировать на своей поверхности так называемые антигены II класса главного локуса гистосовместимости, которые преподносят тиреоидные аутоантигены аутореактивным лимфоцитам. При взаимодействии первых с последними, вместо активации аутореактивные лимфоциты впадают в состояние анархии. Помимо этого, при тиреоидите Хашимото тиреоциты продуцируют особый белок (CD59), который встраивается в их мембрану, предотвращает проникновение и связывание конечных мембраноатакующих компонентов комплемента. Другими словами, при аутоиммунном воспалительном процессе тиреоциты становятся невосприимчивыми к комплементзависимому лизису клеток. Вопрос заключается лишь в том, какой из механизмов - защита или разрушение - имеет преимущества. Не исключено, что именно это обстоятельство обуславливает длительность формирования и течения аутоиммунного тиреоидита.

В инициации и поддержании аутоиммунной реакции при АИТ главную роль играют клеточные реакции иммунитета, что манифестируется не только локальным повышением уровня цитокинов, отвечающих за преимущественную активацию Т1-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, но и значительным повышением содержания в периферической крови ИЛ-1, ИЛ-2, TNF и γ -интерферона [15]. Заслуживает внимания и вопрос об особенностях гипофизарно-тиреоидных функциональных взаимоотношений при данной патологии. Следует учитывать, что ИЛ-1 и TNF резко снижают секрецию тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизарными клетками, и это явление не связано с концентрацией тиреоидных гормонов в организме. Данные цитокины ответственны и за усиление резистентности тиреоцитов к ТТГ.

Таким образом, наблюдаемые отклонения в активности гипофизарно-тиреоидной оси, особенно на ранних этапах развития АИТ, являются не только следствием нормального физиологического ответа этой системы в условиях патологии, они должны рассматриваться как результат формирования сложных взаимосвязей между ней и иммунной системой, а также прямого действия провоспалительных цитокинов на гормональную активность тиреоцитов и тиреотрофов.

Ответ системы кроветворения на внешние стимулы регулируется соответствующими факторами роста. В ответ на бактериальную инфекцию вырабатываются и поступают в кровотоки М-КСФ, GM-КСФ, Г-КСФ. Многие клетки стромы выделяют также провоспалительные цитокины – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО альфа. Кроме прямого действия на клетки-предшественники они запускают каскад реакций, ведущих к образованию других цитокинов.

Активированные Т-лимфоциты синтезируют еще одну группу цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, и интерферон альфа) [16].

Кроме, того, некоторые гормоны, такие, как СТГ и пролактин, стимулируют пролиферацию клеток и ускоряют восстановление кроветворения после трансплантации костного мозга. Они действуют непосредственно или стимулируют выработку других факторов роста (например, ИФР-1). Известно лишь несколько факторов роста, обеспечивающих стабильность кроветворения. Так, для мышей, гомозиготных по мутациям генов, кодирующих

фактор стволовых клеток (локус KITL) или его рецептор (локус KIT), характерна врожденная анемия. Есть также природная мутация, которая затрагивает терминирующий кодон в гене М-КСФ. Инактивация генов, кодирующих цитокин FL или ИЛ-7, нарушает дифференцировку лимфоцитов у мышей.

Патогенез гипотиреоидной анемии: недостаточная продукция эритропоэтина почками, неадекватная ответная реакция красного кровяного ростка костного мозга на стимуляцию эритропоэтином, отсутствие гиперплазии красного кровяного ростка соразмерно степени выраженности анемии и сложная цепь изменений цитокинетического звена.

Эритропоэз регулируется эритропоэтином [16,17]. После рождения эритропоэтин синтезируется прежде всего в почках, вероятно, в перитубулярных интерстициальных клетках внутренней части коркового и наружной части мозгового вещества. При снижении оксигенации крови усиливается транскрипция гена эритропоэтина, регулируемая чувствительными к гипоксии 5'- и 3'-энхансерами. Каким образом клетки реагируют на изменения оксигенации крови, пока неизвестно. Есть предположение, что посредником служит супероксидный радикал, скорость образования которого НАДФН-оксидазами зависит от концентрации кислорода. Повышение концентрации эритропоэтина усиливает образование эритроцитов. Кислородная емкость крови при этом возрастает, и выработка эритропоэтина падает. При нормальной функции почек концентрация эритропоэтина в сыворотке обратно пропорциональна концентрации гемоглобина. Причины, вызывающие понижение концентрации ЭПО в сыворотке - истинная полицитемия, голодание, гипофизэктомия, повышение концентрации ЭПО наблюдается при анемии, сердечно-легочных расстройствах, отравлении оксидом углерода, на высокогорье, при повышении сродства кислорода к гемоглобину, повышении уровня тироксина, повышение уровня гормона роста, опухоли, особенно почек, печени, ЦНС, отравлении кобальтом. Основным стимулятором выработки ЭПО - анемия или гипоксия.

Эффекты цитокинов (в том числе ростовых кровяных факторов и интерлейкинов) весьма разнообразны. В то же время действие различных цитокинов может совпадать, обеспечивая избыточность системы.

Ингибиторы пролиферации стволовых кровяных клеток - Интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, ФНО альфа, макрофагальный воспалительный белок 1- α (и некоторые другие хемокины), простагландины, лактоферрин и тяжелые субъединицы ферритина (Н-ферритин) подавляют пролиферацию и дифференцировку кровяных клеток как *in vitro*, так и *in vivo*.

Влияние белков семейства трансформирующего фактора роста бета (TGFB1) на рост и дифференцировку стволовых клеток и клеток-предшественников может быть как стимулирующим, так и ингибирующим, в зависимости от степени дифференцировки клеток и действия других цитокинов. Показано, что TGFB1 вызывает экспрессию мембранных рецепторов ко многим цитокинам. Его основное действие на пролиферацию кровяных клеток – обратимое угнетение входа клеток в митотический цикл. *In vivo* он действует примерно так же, как и *in vitro*: при инактивации гена TGFB1 у мышей отмечается увеличение числа миелоидных клеток, а иногда и миелолипролиферация. В норме действие стимуляторов пролиферации кровяных клеток уравновешено действием соответствующих ингибиторов. Например, у мышей пролиферация клеток-предшественников без признаков линейной дифференцировки, несущих антиген Th 1 (клетки Th 1+, lin-), сильнее всего стимулируется ИЛ-3 и фактором стволовых клеток. TGFB1 подавляет эту пролиферацию примерно на 90%,

а смесь из пяти стимулирующих цитокинов нейтрализует его действие, хотя и не увеличивает число ответивших клеток-предшественников. Напротив, ФНО альфа и интерферон гамма вместе с TGFB1 предотвращают стимуляцию под действием этих пяти факторов. Исходя из вышеизложенного, можно прийти к выводу, что суммарное биологическое действие определяется относительным преобладанием тех или иных цитокинов [16].

Таким образом, анемия при гипотиреозе развивается вследствие снижения эритропоэза. Продолжительность жизни эритроцитов остается в пределах нормы, но скорость транспорта железа сыворотки и обмена железа эритроцитов снижены. Тиреоидные гормоны в свою очередь оказывают прямое влияние на эритропоэз. Дефицит гормонов щитовидной железы приводит к качественным и количественным нарушениям эритропоэза, имеет место так называемая тиреопривная анемия, оказывающая ингибирующее влияние на эритропоэз, вследствие чего снижается образование эритропоэтинов, которые способствуют развитию эритропоэтиндефицитной анемии у больных гипотиреозом. Кроме того, при гипотиреозе нередко наблюдается В12-дефицитная и железodefицитная анемия, а иммунным формам может сопутствовать гемолитическая анемия. Помимо изменений красного роста, гипотиреозу свойственны нарушения тромбоцитов: их адгезивно-агрегационная функция снижается, хотя количество остается в нормальных пределах. Следовательно, патогенез анемического синдрома при гипотиреозе представляет собой сложный, взаимосвязанный, имеющий несколько патологических звеньев, процесс, требующий всестороннего изучения и дальнейшего уточнения.

До лечения у пожилого больного необходимо выяснять причину анемии. В преклонном возрасте из-за стоматологических и желудочно-кишечных проблем больные ЖДА вынуждены переходить на молочно-растительную диету, содержащую недостаточное количество железа. Лечение анемии будет включать обязательно коррекцию тиреоидной функции. Эффект при заместительной терапии гипотиреоза наступает более медленно: полное восстановление происходит только через 6 месяцев. Терапия эритропоэтином, активирующая эритропоэз, сразу отражается на уровне ферритина сыворотки крови. Это увеличение происходит в основном за счет железа эритроцитов.

Лечение ЖДА у пожилого пациента предполагает необходимость коррекции основного патологического процесса, а заместительная терапия препаратами железа является вспомогательным методом. Лечение препаратами железа показано при достоверной диагностике дефицита железа. При назначении препаратов железа внутрь пожилому пациенту, особенно с патологией щитовидной железы, необходимо учесть, чтобы эти препараты содержали сульфат железа в комбинации с аскорбиновой кислотой.

Нами были обследованы 98 больных с гипотиреозом в возрасте старше 52 лет. Из них с послеоперационным

гипотиреозом 27 человек (28%), гипотиреозом – 29 (30%), с АИТ 42 человека (42%). Из общего числа у 35% верифицирован анемический синдром.

Содержание гемоглобина в среднем у пациентов без анемического синдрома составляет $136,5 \pm 6,3$ г/л, эритроцитов $4,4 \times 10^{12} \pm 0,8$, сывороточного железа $8,3 \pm 3,6$ ммоль/л. У пациентов с анемическим синдромом содержание гемоглобина $110,8 \pm 3,1$ г/л, эритроцитов $3,6 \times 10^{12} \pm 0,3$, сывороточного железа $5,1 \pm 3,4$ ммоль/л.

По нашим данным больные гипотиреозом при уровне гемоглобина $136,5 \pm 6,3$ г/л имеют низкое содержание сывороточного железа.

Всем больным с верифицированным анемическим синдромом помимо коррекции тиреоидного статуса в комплекс лечения были включены эпокрин и сульфат железа.

Литература

1. Клиническая эндокринология / под редакцией Дедова И. И. Москва 2002.
2. Althaus B.U., Staub J.J. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism/ Clin. Endocrinol. 1988.VO1.28.NQ2. P. 157-163
3. Анемия – скрытая эпидемия. – Под ред. В.М. Чернова. – М.: МегаПро. – 2004. – 76 с.
4. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. – М.: Ньюдиамед. – 2001. – 168 с.
5. Кондурцев В.А., Павлова Т.В. Классификация причин анемий у пожилых больных инфарктом миокарда. //Гематология и трансфузиология. – 2004. – № 4. – с. 35-39.
6. Анемии (от А до Я). Руководство для врачей – Под ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб.: Издательский Дом «Нева», 2004. – 320 с.
7. Гороховская Г.Н., Петина М.М. Пожилой больной с железodefицитной анемией в клинической практике.//Терапевтический архив. -2008.- №12. - С. 66-68.
8. Ковалева Л. Анемия у пожилых (лекция). // Врач. – 2005. - № 5. – с. 15-19.
9. Козловская Л., Рамеев В., Чеботарева Н., Милованова Ю., Саркисова И. Анемия хронических заболеваний. //Врач. – 2006. – № 4. – С.17-20.
10. Виноградова Ю.Е., Шинкаркина А.П., Поверенный А.М. Аутоиммунный тиреоидит при заболеваниях системы крови.//Терапевтический архив. – 2003. – Том 75. – с. 35-41.
11. Kassian M. T., Ikematsu., Casati P. CD5+ B lymphocytes. //Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 1991; 197: 226-241.
12. Salvi M., Fukazawa H., Bernard N. et al. Role of autoantibodies in the pathogenesis and association of endocrine autoimmune disorders. Endocr. Rev. 1988; 9: 450—466.
13. McKenzie J. M., Fenzi G. F., eds. Thyroid autoimmunity. New York: Plenum; 1987. 35-42.
14. Weinberg K., Parkman R. Age, the thymus and T lymphocytes. N. Engl. J. Med. 1995; 332: 182-183.
15. Weetman A. P. The immunoregulatory effects of antithyroid drugs. Thyroid 1994; 4: 145-146.
16. Гуревича К.Я. Человеческий рекомбинантный эритропоэтин (эпокрин) в лечении анемии. Практ. Руководство. - СПб.: ИКФ «Фолиант». – 2001. – с. 59.
17. Абылайулы Ж., Молдабек Г.К., Утеулиев Е.С. и др. Пути совершенствования методов лечения гипотиреоза. //Методические рекомендации. – СПб.: Издательство «Любавич». – 2006. – с. 16.