

На правах рукописи



**Комердус Ирина Владимировна**

**Оптимизация лечения радиоактивным йодом  
больных тиреотоксикозом**

**РГБ ОД**

**2 6 АВГ 2008**

**14.00.03 – «Эндокринология»**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва – 2008 г**

Работа выполнена на кафедре эндокринологии ФУВ Московского областного  
научно-исследовательского клинического института  
им М.Ф. Владимирского

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор Древаль Александр Васильевич

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор Ветшев Петр Сергеевич

Доктор медицинских наук, профессор Петунина Нина Александровна

**Ведущая организация:**

ГОУ ВПО Московский Государственный Медико-Стоматологический  
Университет Росздрава

Защита состоится «26» 09 2008 г. в 14 часов на заседании  
Диссертационного Совета Д 208 126 01 при ФГУ Эндокринологический  
Научный Центр Росмедтехнологий  
по адресу. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ ЭНЦ  
Росмедтехнологий

Автореферат разослан «05» 08 2008 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Е А Трошина

## Актуальность темы

Существует три общепризнанных метода лечения диффузного токсического зоба (ДТЗ) и функциональной автономии щитовидной железы (ФА ЩЖ) (узлового и многоузлового токсического зоба) медикаментозная терапия, хирургическое лечение и лечение радиоактивным йодом. Однако эффективность тиреостатической терапии при ДТЗ не превышает 50%, а при ФА ЩЖ - 5% (Freitas J E, 2000, Benker G, 1998). В связи с этим, возникает необходимость проведения радикального лечения (хирургического или радиойодтерапии) этих заболеваний. При этом лечение радиоактивным йодом позволяет избежать осложнений оперативного вмешательства. Герасимов Г. А. и соавторы (1997), учитывая высокую эффективность радиойодтерапии (РИТ), предлагают снять возрастные ограничения (45 лет) и, в частности, рекомендуют РИТ тиреотоксикоза больным репродуктивного возраста, а также чаще назначать РИТ больным с впервые выявленным тиреотоксикозом, например, при развитии аллергической реакции к тиреостатикам или невозможности длительного медикаментозного лечения.

Несмотря на высокую эффективность РИТ, а также возможность ее применения у больных с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, этот вид лечения не получил широкого распространения в нашей стране [Герасимов Г. А. и соавт. 1997]. Это связано не только с ограниченным числом стационаров в России, занимающихся лечением радиоактивным йодом, но и с недостаточной научной разработкой методов РИТ тиреотоксикоза у лиц репродуктивного возраста или с сопутствующей эндокринной офтальмопатией (ЭОП). Кроме того, не существует четких положений о выборе метода подсчета терапевтической активности ( $T_A$ ) радиоактивного йода: применяются как фиксированные (стандартные), так и индивидуально подсчитанные с применением различных формул активности радиойода. При этом данные по эффективности проведенного лечения у исследователей различаются, особенно в том случае, когда проводится индивидуальный расчет  $T_A$ .

В связи с вышесказанным представляется весьма актуальным исследование эффективности лечения больных тиреотоксикозом радиоактивным йодом, в том числе и у лиц репродуктивного возраста и/или с сопутствующей эндокринной офтальмопатией, а также изучение факторов, влияющих на эффективность РИТ.

**Цель работы:** исследовать эффективность РИТ тиреотоксикоза при расчетной  $T_A$  радиофармпрепарата у больных расширенного возрастного интервала (19-80 лет), а также на фоне адъювантной терапии карбонатом лития (КЛ) и оценить влияние РИТ на течение сопутствующей ЭОП

#### **Задачи исследования**

1 Определить эффективность лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом в зависимости от полученной  $T_A$ , размеров щитовидной железы (ЩЖ) и разработать оптимальный алгоритм наблюдения за больными после РИТ.

2 Оценить влияние различных схем адъювантной терапии КЛ на эффективность лечения радиоактивным йодом больных с ДТЗ

3. Оценить влияние РИТ на течение ЭОП в зависимости от предшествующего лечения и компенсации функции ЩЖ

4 Определить эффективность РИТ функциональной автономии ЩЖ

**Научная новизна** В настоящем исследовании впервые оценивалась эффективность РИТ тиреотоксикоза у лиц с ДТЗ при различных вариантах течения заболевания и в зависимости от расчетной  $T_A$  радиоактивного йода, исследовано влияние адъювантной терапии КЛ на результаты лечения ДТЗ радиоактивным йодом, изучено влияние РИТ на течение ЭОП

**Практическая значимость.** Разработан оптимальный метод подготовки больных с тиреотоксикозом к РИТ и алгоритм последующего ведения больных с ДТЗ и ФА ЩЖ, в том числе с сопутствующей ЭОП

#### **Внедрение результатов работы в практику**

Алгоритм подготовки больных тиреотоксикозом к РИТ и последующего их лечения внедрен в практику работы отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ, консультативно–

диагностического отделения МОНИКИ, а также включен в курс обучения кафедры эндокринологии ФУВ МОНИКИ им М Ф Владимирского

**Апробация работы.** Материалы работы доложены на 9 Европейском эндокринологическом конгрессе (Будапешт, 2007), 32-ом Европейском тиреологическом конгрессе (Лейпциг, 2007), Всероссийском тиреологическом конгрессе (Москва, 2007); Конференции центрального федерального округа (Москва, 2007) Диссертация апробирована на совместной конференции отделений терапевтической и хирургической эндокринологии МОНИКИ, кафедры эндокринологии ФУВ МОНИКИ

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ

**Структура и объем диссертации** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, содержит результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации Работа изложена на 111 страницах, иллюстрирована 21 таблицей и 17 рисунками Указатель литературы содержит 158 источников, в том числе 129 на иностранных языках.

### **Краткое содержание работы**

#### **Материал и методы исследования**

В группу наблюдения включены 71 больной с тиреотоксикозом У 61 больного тиреотоксикоз был обусловлен ДТЗ, у 10 – ФА ЩЖ У 21 больного с ДТЗ имелась ЭОП

Больным было проведено комплексное обследование до РИТ, а затем в динамике через 1,5, 3, 6, 9 и 12 месяцев после РИТ

*Клинический осмотр* с определением массы тела, ЧСС, АД, пальпаторным исследованием ЩЖ, оценкой активности и тяжести ЭОП

*Инструментальные и лабораторные методы исследования*

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ проводилось при помощи

аппаратов Aloka SSD 500 (Япония) или Toshiba 260 А (Япония) с линейным датчиком 7,5 МГц. Объем ЩЖ (V) рассчитывался по формуле J Brunn (1981):

$$V = (Дп \times Шп \times Вп + Дл \times Шл \times Вл) \times 0,479,$$

где Д, Ш, В - длина, ширина и высота соответственно, правой (п) и левой (л) долей

Перед проведением РИТ всем больным с узловыми образованиями в ЩЖ проводилась их пункционная биопсия под контролем УЗИ на аппаратах Aloka SSD 500 или Toshiba 260 А с линейным датчиком 7,5 МГц, шприцем для внутримышечных инъекций объемом 5 мл и диаметром иглы 0,3 мм с последующим исследованием образцов в отделении патоморфологии МОНИКИ

Сканирование ЩЖ проводилось при наличии узловых образований; больному внутривенно вводилось 2 мкКи  $Tc^{99m}$  и оценивалось распределение радиофармпрепарата в ЩЖ при помощи  $\gamma$ -камеры MB-9420, «Сдинтикард» Венгрия

Гормоны крови (ТТГ, св  $T_4$ , св  $T_3$ ) исследовали в сыворотке венозной 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, св  $T_3$  – 4,4 – 9,3 пмоль/л

Для определения величины захвата  $I^{131}$  ЩЖ (при расчете необходимой  $T_A$ ) больному назначалась диагностическая активность  $I^{131}$  (600 кБк, или 16,2 мкКи) и измерялся процент накопления над поверхностью ЩЖ через 2, 4, 24, 48 и 72 часа на радиометре ДСУ 2-1 (СССР)

*Радиойодтерапия* После достижения медикаментозной компенсации тиреотоксикоза, диагностируемой по уровню св  $T_4$ , за 10 дней до назначения  $T_A$  радиоактивного йода, тиреостатические препараты, которые получали больные, были отменены

$T_A$  рассчитывалась радиологом по формуле, в которой учитывался объем ЩЖ (в случае ДТЗ или МУТЗ) или узлового образования (при УТЗ)

(V), захват диагностической активности радиоiodа ЩЖ к 24 часам (C) и 4 коэффициента ( $A_n$ ), с помощью которых врач мог дополнительно корректировать рассчитанную активность

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

$A_n$  – коэффициент, который может иметь одно из четырех значений ( $A_1 = 0,15$ ,  $A_2 = 0,2$ ,  $A_3 = 0,25$  и  $A_4 = 0,3$ ) и выбирается врачом-радиологом эмпирически в зависимости от определенных клинических показателей течения заболевания  $C/V$  – удельная активность ( $Y_A$ )

$T_A$  радиоактивного йода-131 больной получал в виде раствора йодида натрия, который принимался однократно перорально

*Статистический анализ* данных проводился при помощи программ STATISTICA 6,0 и Microsoft Excel. Использовались критерии Фридмана для множественного сравнения результатов лечения, Крускала – Уоллиса и критерий Дана для множественных сравнений групп. Для сравнения качественных показателей использовался двусторонний вариант критерия Фишера и критерий  $\chi^2$ . Данные в тексте представлены в виде  $M \pm m$  (где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – среднеквадратичное отклонение) или  $Me$  [25, 75] (где  $Me$  – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили). Для корреляционного анализа использовался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

### *I. Радиойодтерапия ДТЗ*

В группу наблюдения включены 51 больной с ДТЗ (данные остальных 10 больных с ДТЗ анализировались в разделе влияния РИТ на течение ЭОП). Из них 45 (88,2%) женщины и 6 (11,8%) мужчин. Средний возраст –  $45,4 \pm 13,0$  лет. Медиана периода с момента установления диагноза до проведения РИТ составила 45,0 [24,0; 60,0] месяцев. Трое больных (5,6%) были прооперированы ранее по поводу ДТЗ. Тиреотоксикоз тяжелого

течения диагностирован у 6 больных (11,8%), у остальных 45 (88,2%) был тиреотоксикоз средней степени тяжести.

### *1. Результаты радиойодтерапии больных диффузным токсическим зобом при индивидуальном подсчете терапевтической активности*

#### *радиоактивного йода*

Рассчитанная по формуле  $T_A$ , которую получили больные, была в диапазоне 5,3-30,0 мКи ( $12,4 \pm 5,6$  мКи).

Как показали наши расчеты, основным критерием выбора одного из четырех коэффициентов  $A_n$  врачом-радиологом является объем ЩЖ – чем он выше, тем  $A_n$  был меньше ( $r = -0,6$ ,  $p = 0,0001$ ). При этом если объем ЩЖ не превышал 40 мл, выбор осуществляется только между значениями  $A_n$  равными 0,25 и 0,3 мКи, который оказывается практически случайным. В то же время, при объеме ЩЖ, превышающем 40 мл, выявлена отчетливая отрицательная зависимость между объемом ЩЖ и значениями  $A_n$  ( $r = -0,9$ ,  $p = 0,0001$ ).

Для оценки влияния РИТ на течение ДТЗ исследовалась связь между клиническими показателями тиреотоксикоза и удельной терапевтической активностью (активностью радиойода на 1 мл объема ЩЖ). В зависимости от полученной удельной терапевтической активности ( $U_{TA}$ ) больные были разделены 4 группы: получившие 0,2-0,3, 0,3-0,4; 0,4-0,5 или 0,5-0,7 мКи на 1 мл ткани ЩЖ. Существенное различие в результатах лечения было обнаружено только между группой, которая получила менее 0,3 мКи/мл (12 больных) и остальными больными (39 больных), получившими более высокую  $U_{TA}$ .

После РИТ динамика объема ЩЖ не зависела от полученной  $U_{TA}$  и к концу наблюдения, через 12 месяцев, уменьшение ЩЖ во всех четырех группах больных составило более 50%.

Уровень ТТГ до проведения РИТ у большинства больных (66,6%) был ниже нормы и без статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ). После проведенного лечения независимо от полученной  $U_{TA}$



уровень ТТГ постепенно возрастал, в дальнейшем различия между группами не оценивались в связи с тем, что больным назначалась либо заместительная, либо тиреостатическая терапия

Через 1,5 месяца после РИТ наибольшее число больных с тиреотоксикозом (50%) наблюдалось в группе, больные которой получили минимальную  $У_{ТА}$  (0,2-0,3 мКи/мл). При назначении  $У_{ТА}$  более 0,3 мКи/мл частота встречаемости тиреотоксикоза составила 33,3% ( $p > 0,05$  между группами). У 10,3% больных, получивших более 0,3 мКи/мл, функция ЩЖ к этому времени была подавлена (то есть имел место гипотиреоз).

Через 3 месяца после РИТ тиреотоксикоз чаще наблюдался (33,3%) среди больных, которые получили 0,2-0,3 мКи/мл. В то же время, среди больных, получивших активность более 0,3 мКи/мл, тиреотоксикоз сохранялся у 10,2%. Гипотиреоз у получивших  $У_{ТА}$  более 0,3 мКи/мл, диагностирован в 61,5% случаев, т.е. чаще, чем среди больных, получивших  $У_{ТА}$  менее 0,3 мКи/мл (41,7%) ( $p = 0,4$ ).

К 6 месяцу после лечения радиоактивным йодом тиреотоксикоз наблюдался у 33,3% больных, получивших минимальную  $У_{ТА}$  и у 12,8% больных, получивших  $У_{ТА}$  более 0,3 мКи/мл. Число больных с гипотиреозом в группе с  $У_{ТА}$  0,2-0,3 мКи/мл сократилось за счет больных с транзиторным гипотиреозом и составило 25%. В группе получивших более 0,3 мКи/мл гипотиреоз развился у 64,1% ( $p = 0,04$  между группами).

Через 9 месяцев после РИТ число больных с тиреотоксикозом в группах сохранялось прежним (33,3% и 12,8% соответственно при  $У_{ТА}$  менее 0,3 мКи/мл и  $У_{ТА}$  более 0,3 мКи/мл). В отличие от больных, получивших минимальную  $У_{ТА}$  (0,2-0,3 мКи/мл), у больных, получивших большую активность, гипотиреоз наблюдался практически в два раза чаще - у 64,1%.

К концу периода наблюдения (12 месяцев) число больных в состоянии тиреотоксикоза, в группе с  $У_{ТА}$  более 0,3 мКи/мл, оставалось прежним (12,8%). Вместе с тем, среди больных, получивших  $У_{ТА}$  менее 0,3 мКи/мл, число больных с тиреотоксикозом увеличилось до 41,7% ( $p = 0,08$  между

группами) Эутиреоз диагностирован у 33,3% больных с минимальной  $У_{ТА}$  и у 30,7% больных, получивших активность более 0,3 мКи/мл Гипотиреоз наблюдался у 56,4% больных, получивших  $У_{ТА}$  более 0,3 мКи/мл и только у 25% больных, получивших меньшую активность ( $p=0,13$ ).

Необходимо отметить, что у 3 из 12 больных с эутиреозом (получивших более 0,3 мКи/мл) к 12 месяцу после РИТ уровень ТТГ сохранялся ниже нормальных значений (медиана ТТГ составила 0,005 мкМЕ/мл) Клинически все эти больные находились в состоянии эутиреоза: уровни св  $T_4$  и св  $T_3$  находились в середине референсных значений. Заметим, что из 7 больных, у которых к 6 месяцу ТТГ был подавлен, к 12 месяцу рецидив тиреотоксикоза развился только у одного, у 3 больных уровень ТТГ нормализовался, у них сохранялся эутиреоз и у 3 больных подавленный уровень ТТГ сохранялся на фоне эутиреоза. Наблюдение за больными продолжено для определения оптимальной тактики лечения

Среди всех больных, пролеченных  $I^{131}$ , у 19,6% сохранялся тиреотоксикоз, у 31,4% достигнут эутиреоз и лишь у 49% - гипотиреоз, что не соответствует литературным данным. Все больные, получившие РИТ были распределены в две группы в зависимости от исхода лечения к концу периода наблюдения (12 мес) (1) больные с тиреотоксикозом (рецидив или персистенция), 10 человек и (2) с успешным лечением (т.е. с развившимся после РИТ эутиреозом или гипотиреозом), 41 человек Установлено, что первая группа отличалась от второй бóльшим объемом ЩЖ до РИТ (49,6 [35,4, 72,6] и 28,6 [20,4, 38,7] мл соответственно ( $p=0,01$ )) и значениями  $У_{ТА}$  (0,29 [0,26, 0,34] и 0,36 [0,3; 0,4] мКи/мл соответственно ( $p=0,03$ )) По другим показателям (возрасту, длительности тиреотоксикоза, захвату  $I^{131}$  ЩЖ к 24 часам и числу больных, которым был назначен мерказолил в первые 1,5 месяца после РИТ) группы не различались ( $p>0,05$ ) Это подтверждает зависимость исходов РИТ от объема ЩЖ до назначения  $T_A$ , а также подтверждает необходимость назначения более высоких активностей  $I^{131}$

больным с большим объемом ЩЖ (модификация  $T_A$  с помощью корректирующих коэффициентов  $A_p$ , например)

Поскольку целью РИТ является устранение тиреотоксикоза, то качество лечения отражает процент больных с сохраняющимся после РИТ тиреотоксикозом, который должен быть минимально возможным. С этой точки зрения,  $U_{TA}$  не должна, вероятно, быть меньше 0,3 мКи/мл даже в том случае, если такие низкие значения получаются из формулы

*2 Эффективность радиоiodтерапии больных диффузным токсическим зобом с применением адъювантной терапии карбонатом лития*

Влияние адъювантной терапии карбонатом лития (КЛ) оценивали у 27 больных в сравнении с контрольной группой 12 больных, которые получили сопоставимую  $U_{TA} I^{131}$  - более 0,3 мКи/мл.

Перед РИТ на фоне приема тиреостатических препаратов у всех больных была достигнута медикаментозная компенсация тиреотоксикоза, диагностируемая по уровню св  $T_4$ . После чего, за 10 дней до назначения  $T_A$  радиоактивного йода, тиреостатические препараты были отменены. В этот 10-дневный период в группе исследования был назначен КЛ в качестве средства, потенцирующего эффективность РИТ (т.н. адъювантная терапия). КЛ принимался больным перорально по 300 мг х 3 раза в день. Использовали три варианта адъювантной терапии.

- не получавшие КЛ (I-я группа, контроль)
- КЛ 3 дня до и 4 дня после введения  $T_A$  радиоiodа (II-я группа),
- КЛ 10 дней до и 4 дня после введения  $T_A$  радиоiodа (III-я группа),
- КЛ 10 дней до и 11 дней после назначения  $T_A$  радиоiodа (IV-я группа)

Исследуемые группы не различались между собой по возрасту ( $p=0,3$ ), длительности заболевания ( $p=1,0$ ),  $T_A$  радиоактивного йода ( $p=0,7$ ) и захвату  $I^{131}$  к 24 часам ( $p=0,9$ )

До проведения РИТ объем ЩЖ был больше нормальных значений у 31 (81,6%) больного и не имел различий между группами ( $p=1,0$ )

После РИТ во всех группах максимальная скорость уменьшения ЩЖ наблюдалась в течение первых 6 месяцев, в дальнейшем уменьшение объема ЩЖ было незначительным. К концу периода наблюдения (12 месяцев) уменьшение объема ЩЖ составило в I группе  $72,9 \pm 15,4\%$ , во II –  $78,0 \pm 14,5\%$ , в III –  $76,5 \pm 13,8\%$  и в IV –  $80,9 \pm 8,2\%$  от исходного ( $p > 0,05$ )

То, к концу периода наблюдения видна тенденция несколько большего сокращения ЩЖ в группах, получавших КЛ по сравнению с контрольной. Наиболее выраженное уменьшение ЩЖ выявлено у принимавших КЛ в течение 21 дня. Учитывая то, что механизм действия КЛ направлен на блокирование выведения йода из ЩЖ [Hoogenberg, 1998], вероятнее всего, более длительное нахождение радиоактивного йода в ЩЖ позволяет обеспечить деструкцию ткани ЩЖ в большей степени, чем в контрольной группе, что и отразится в более выраженном уменьшении ЩЖ у больных, получавших КЛ

Уровень ТТГ у большинства (60,5%) больных до проведения РИТ был ниже нормальных значений. После проведения РИТ уровень ТТГ постепенно увеличивался во всех группах.

Уровень св Т<sub>4</sub> на фоне приема тиреостатических препаратов не имел различий между группами (табл.1)

**Таблица №1**

**Уровень свободного тироксина у больных контрольной группы и группах с приемом КЛ перед проведением радиойодтерапии**

Группы	Свободный тироксин, пмоль/л (Ме [25, 75])	
	На фоне тиреостат.	Отмена тиреостат
I (контроль)	18,3 [13,1, 23,1]	35,4* [15,9, 58,9]
II (КЛ 7 дней)	15,9 [14,3; 16,8]	23,1* [17,3, 32,4]
III (КЛ 14 дней)	19,0 [15,7; 22,1]	19,6† [10,3, 29,5]
IV (КЛ 21 дней)	11,5 [10,7, 16,2]	12,5† [10,6; 16,8]

Примечание

\* - статистически значимое различие между уровнем св Т<sub>4</sub> на фоне приема тиреостатиков и на фоне их отмены ( $p<0,05$ ),

† - статистически значимое различие с контрольной группой по уровню св Т<sub>4</sub> после отмены тиреостатиков ( $p<0,05$ )

После отмены тиреостатиков достоверное увеличение уровня св Т<sub>4</sub> наблюдалось в группах, не принимавших КЛ сразу после их отмены (т е в I и II,  $p<0,05$ ) (табл 1) В результате на фоне отмены тиреостатических препаратов уровень св Т<sub>4</sub> в группе I по сравнению с группами III и IV оказался существенно выше ( $p=0,05$ ) (табл 1) Эти данные совпадают с полученными данными других исследователей. на фоне приема лития не происходило декомпенсации тиреотоксикоза [Bogazzi F, 2002]

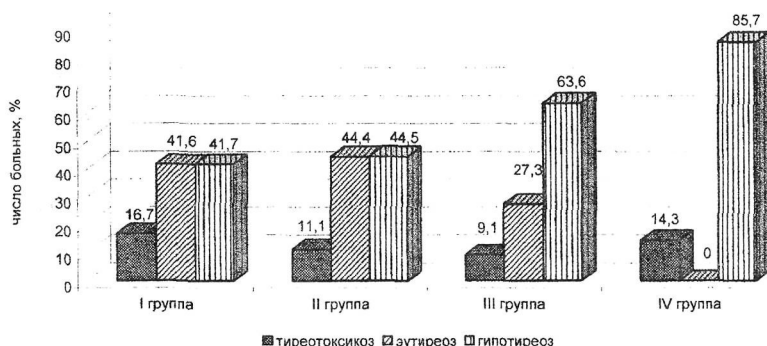
Через 1,5 месяца после проведения РИТ в состоянии тиреотоксикоза были 58,3% больных I группы, 22,2% больных II группы; 27,3% - III группы и 14,3% - IV группы ( $p>0,05$ ) Необходимость в лечении тиреостатическими препаратами для компенсации тиреотоксикоза возникла у 45,5% больных групп I, II и IV, в остальных случаях было достаточно назначение  $\beta$ -адреноблокаторов В группах с КЛ к этому времени чаще всего наблюдался эутиреоз Гипотиреоз диагностирован у 8,3% больных I гр , 18,2% - III гр и 14,3% больных IV группы

К 3 месяцу после РИТ процент больных в состоянии тиреотоксикоза сохранялся без изменений во II и IV группах, в I и III группах число таких больных сократилось и составило 8,3 и 9,1% соответственно Число больных в состоянии эутиреоза уменьшилось более чем в 2 раза по сравнению с 1,5 месяцами во всех группах за счет увеличения числа больных в гипотиреозе, без различий между группами ( $p>0,05$ )

К 6 месяцу после РИТ в III и IV группах процент больных в тиреотоксикозе (18,2 и 14,3% соответственно) был выше, чем в I и II группах (8,3 и 11,1%) ( $p>0,05$ ) Гипотиреоз диагностирован в 58,3% случаев в I гр , в 55,6%- во II гр , в 63,6% - III гр и в 85,7% - IV гр ( $p>0,05$ )

К 9 месяцу после проведенного лечения число больных в состоянии тиреотоксикоза составило в I группе 16,7%, во II- 11,1%, в III – 9,1% и в IV – 14,3% ( $p>0,05$ ). Вместе с тем, в группах I и II, в отличие от групп III и IV, имелось сокращение числа больных с гипотиреозом в сравнении с 6 месяцами за счет транзиторного гипотиреоза ( $p>0,05$ ). В отличие от остальных групп, в IV группе не было больных с эутиреозом.

К 12 месяцу после РИТ процент больных с тиреотоксикозом был сходным во всех группах (рис.1), ( $p>0,05$ ).



**Рис. 1. Соотношение больных в состоянии тиреотоксикоза, эутиреоза и гипотиреоза в группах через 12 месяцев после проведения РИТ**

Что касается больных с гипотиреозом, то их число было минимальным в контрольной группе. Как видно из рис. 1, процент больных в состоянии гипотиреоза имел тенденцию к увеличению с увеличением сроков приема КЛ. То есть, к концу периода наблюдения в группах, получавших КЛ в течение 14 или 21 дня, число больных с гипотиреозом было несколько больше (7/11 и 6/7 соответственно), чем в группах без КЛ и с КЛ 7 дней (5/12 и 4/9 соответственно) ( $p=0,11$ ).

Таким образом, на нашей малой выборке отмечается отчетливая тенденция к потенцированию эффективности РИТ препаратом КЛ, особенно при длительном его приеме (21 день), покрывающем как период подготовки к РИТ, так и непродолжительный период после приема радиофармпрепарата.

## ***II. Влияние лечения радиоактивным йодом на течение эндокринной офтальмопатии***

В группу больных с ЭОП включены 21 больной (16 женщин и 5 мужчин), средний возраст  $49,0 \pm 11,6$  лет. Все больные получили лечение радиоактивным йодом по поводу ДТЗ. Длительность ЭОП до проведения РИТ составила 11,0 [6,0, 40,0] месяцев

Применялась шкала балльной оценки клинической активности ЭОП (CAS) согласно которой ЭОП считается активной при наличии 4 и более ее симптомов

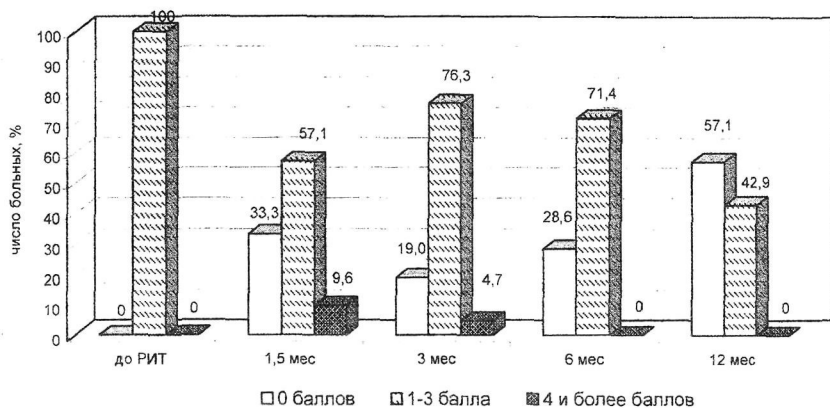
До проведения РИТ 6 человек никогда не получали лечения ЭОП, четырем больным была проведена только рентгенотерапия орбит в дозе 10 Грей на каждое височное поле, одиннадцать больных получили пульс-терапию глюкокортикоидами (метилпреднизолон) в средней курсовой дозе - 3,0 г [1,0, 6,0]. Трём из этих больных была проведена комбинированная терапия с использованием рентгенотерапии орбит и глюкокортикоидов

На момент проведения РИТ у всех больных ЭОП была неактивной (1-3 балла активности) легкой или умеренной степени тяжести. Вместе с тем, не было ни одного больного без проявления хотя бы одного симптома активности офтальмопатии.

РИТ провоцировала обострение ЭОП, причем максимальный (19%) процент больных с активной ЭОП наблюдался к 3 месяцу. Заметим, что в этот период и процент больных с некомпенсированным гипотиреозом был самым высоким (61,9%). Такая связь является не случайной, так как известно, что гипотиреоз предрасполагает к обострению ЭОП [Bartallena L, 2002]

Вместе с тем, процент активной ЭОП может быть искусственно завышен на фоне гипотиреоза за счет того, что характерный для некомпенсированного гипотиреоза отек может быть ошибочно отнесен к признаку активности ЭОП (симптому «периорбитальный отек»).

Исходя из этого, рассмотрим динамику активности ЭОП, исключив больных, у которых периорбитальный отек появился только на фоне гипотиреоза и исчез после назначения адекватной заместительной терапии тироксином (рис.2).



**Рис. 2. Динамика активности ЭОП после исключения симптома «периорбитальный отек» у больных с декомпенсированным гипотиреозом**

Наибольший процент больных с активной ЭОП (9,5%) сместился к 1,5 месяцам после РИТ (рис. 2). Этот результат в большей степени соответствует представлениям о патогенезе активизации ЭОП после РИТ [Hernandez-Jimenez S., 2007], в частности, активизацию аутоиммунного процесса (ЭОП) можно ожидать в ближайший месяц после массивного поступления в кровотока антигена (белков тироцитов, разрушенных  $I^{131}$ ).

Через 3 месяца 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 (рис.1). К 3 месяцу после РИТ у одной из этих больных активность снизилась самопроизвольно с 5 до 2 баллов, второй больной была проведена пульс – терапия глюкокортикоидами к 3 месяцу после РИТ в связи



с тем, что проявления активности ЭОП не уменьшились. Также пульс-терапия к 3 месяцу после РИТ была проведена одной больной с некомпенсированным гипотиреозом, с активностью 4 балла и наличием периорбитального отека. То, у двоих больных (9,5%) к 3 мес проявления активности ЭОП не уменьшились, в связи с чем потребовалось проведение пульс-терапии глюкокортикоидами. Полученные данные совпадают с результатами обширного исследования, проведенного Bartallena и сотр [Bartallena, 2002], в котором было показано, что в лечении глюкокортикоидными препаратами, в связи с ухудшением течения ЭОП после РИТ, нуждались только 8% больных. К 6 мес больных с активной ЭОП не наблюдалось. К 12 месяцу процент больных хотя бы с одним симптомом активности офтальмопатии был минимальным (42,9%) (рис 2).

Вместе с тем, наблюдались больные, у которых после РИТ увеличивалось количество симптомов ЭОП, но их сумма не достигала 4 и более баллов. Те не было активной ЭОП, однако имелось умеренное ухудшение проявления этого заболевания. При этом динамика заболевания у этих больных была аналогична той, что и у больных с активной ЭОП – после РИТ появление новых симптомов наблюдалось через 1,5-3 мес. Максимальный процент больных с 1-3 симптомами ЭОП выявлен через 3 мес и преимущественно у больных с гипотиреозом. Причем как за счет сохранения симптомов, которые развились через 1,5 мес после РИТ, так и за счет первого появления новых симптомов ЭОП через 3 мес после РИТ. Все эти симптомы ЭОП были устранены на фоне компенсации гипотиреоза к 6 месяцу после РИТ. Таким образом, некомпенсированный гипотиреоз, с одной стороны, продлевает проявления активности ЭОП, а с другой, провоцирует и появление новых симптомов, если он своевременно не компенсируется. В связи с этим гипотиреоз, развивающийся вследствие РИТ, должен быть компенсирован как можно раньше.

Необходимо отметить, что 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 данным других исследователей [Bartallena,2002; Wiersinga,1998]

### ***III. Лечение радиоактивным йодом больных с функциональной автономией щитовидной железы (многоузловым и узловым токсическим зобом)***

В исследование включены 10 больных с ФА ЩЖ, все больные - женщины. Из них у 7 диагностирован узловой (УТЗ) и у 3 – многоузловой токсический зоб (МУТЗ) Средний возраст больных  $61,1 \pm 12,9$  лет Медиана периода с момента установления диагноза до проведения РИТ составила 11,0 [5,0; 14,0] месяцев

На момент включения в исследование 8 больных получали тиреостатическую терапию, двое с тиреотоксикозом легкой степени тиреостатическую терапию не получали.

Больные с УТЗ и МУТЗ не различались по захвату радиоактивного йода к 24 часам и полученной  $T_A$  ( $p > 0,05$ ). Полученная  $T_A$  радиоiodа при лечении ФА ЩЖ составила 12,3 [8,3; 19,6] мКи

Объем как ЩЖ (при МУТЗ и УТЗ), так и узлового образования (УТЗ) после РИТ постепенно уменьшался Максимальный темп уменьшения ЩЖ при МУТЗ наблюдался в первые 3 месяца, к концу периода наблюдения (к 12 месяцу после РИТ) уменьшение ЩЖ составило 56,6%. При УТЗ максимальное уменьшение узлового образования и ЩЖ также наблюдалось к 3 месяцу после РИТ, а к 12 месяцу сокращение ЩЖ составило 47,3%, узлового образования – 33,9% по сравнению с исходным объемом Эти данные совпадают с данными большинства зарубежных исследователей: в течение года после проведенного лечения радиоактивным йодом уменьшение ЩЖ при МУТЗ составляет в среднем 43 – 60%, в случае УТЗ – 38-54% [Gymez-Arnaiz, 1999, Meller, 2002]

До проведения РИТ уровень ТТГ на фоне приема тиреостатических препаратов был ниже нормальных значений у 80% больных После

проведения РИТ наблюдалось закономерное повышение уровня ТТГ и к концу периода наблюдения, 12 месяцу после РИТ, уровень ТТГ был в пределах нормальных значений у 70% больных с УТЗ и МУТЗ.

Уровень св Т<sub>4</sub> на фоне приема тиреостатических препаратов до проведения РИТ был в пределах нормальных значений у 80% больных, при этом у одной больной был тиреотоксикоз, обусловленный изолированным повышением уровня свободного трийодтиронина (св Т<sub>3</sub>). На фоне отмены тиреостатиков уровень св Т<sub>4</sub> повысился у 50% больных. Снижение св Т<sub>4</sub> наблюдалось уже к 3 месяцу после РИТ.

К концу периода наблюдения (12 месяцев после РИТ) у большинства (60%) пролеченных больных был достигнут эутиреоз (табл 2)

**Таблица №2**

**Исход радиоiodтерапии больных с функциональной автономией щитовидной железы**

Исходы лечения	Число больных в различные периоды после радиоiodтерапии				
	1,5 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Тиреотоксикоз	2	1	2	2	3
Эутиреоз	8	9	8	8	6
Гипотиреоз	0	0	0	0	1

Гипотиреоз развился к 12 месяцу после РИТ у одной больной с УТЗ. Тиреотоксикоз сохранялся у двоих больных с УТЗ и одной больной с МУТЗ. Однако рецидив тиреотоксикоза после РИТ более характерен для больных с МУТЗ, по разным данным, с частотой 20 - 50% [Huysmans, 1991, Ratchliffe, 1986].

При анализе полученных данных обращает внимание то, что больные с сохраняющимся после РИТ тиреотоксикозом (в случае УТЗ) имели более высокие уровни как св Т<sub>4</sub>, так и св Т<sub>3</sub>, а также более высокий захват радиоактивного йода ЩЖ к 24 часам (табл. 3)

Таблица № 3

**Объем щитовидной железы, уровни свободного тироксина, свободного трийодтиронина и захвата радиоактивного йода к 24 часам у больных с узловым токсическим зобом до проведения РИТ после отмены тиреостатиков**

Состояние	Объем, мл		Св. Т <sub>4</sub> , пмоль/л	Св Т <sub>3</sub> , пмоль/л	Захват I <sup>131</sup> к 24 часам, %
	Щитовидн ой железы	Узлового образован			
Тиреотоксикоз (n=2)	58,0 и 29,2	25,0 и 18,4	47,9 и 56,6	15,9 и 19,0	63,0 и 64,0
Эутиреоз/ гипотиреоз (n=5)	22,5±12,7	13,4±7,8	15,4 [13,7, 17,0]	4,6 [4,4, 4,9]	52,0 [44,0,53,0]

При этом динамика уменьшения как ЩЖ, так и узлового образования у больных с сохраняющимся тиреотоксикозом не отличались от больных с нормализовавшейся функцией ЩЖ.

Больная с МУТЗ и рецидивом тиреотоксикоза после РИТ отличалась от успешно пролеченных больных только высоким показателем захвата радиойода ЩЖ к 24 часам (97%)

### Выводы

1 Рассчитанная для лечения диффузного токсического зоба, в зависимости от объема и удельной активности радиоактивного йода, терапевтическая активность составила 5,3-30,0 мКи (12,4±5,6 мКи). Эффективность лечения во многом зависела от объема щитовидной железы и активности I<sup>131</sup>, полученной на 1 мл ткани железы. Высокий процент отсутствия эффекта от радиойодтерапии (41,7%) наблюдался при назначении

удельной активности менее 0,3 мКи/мл ткани щитовидной железы и сокращался до 12,8% при большей вводимой активности

2 Назначение карбоната лития с момента отмены тиреостатиков, за 10 дней до радиоiodтерапии, предотвращает развитие тиреотоксикоза в этот период. Адьювантная терапия карбонатом лития повышает частоту устранения тиреотоксикоза в первые 1,5 месяца после радиоiodтерапии, при этом эффективность радиоiodтерапии потенцируется только у тех больных диффузным токсическим зобом, которые получили 21-дневный курс лечения карбонатом лития - 10 дней до и 11 дней после радиоiodтерапии. Объем щитовидной железы в наибольшей степени уменьшается у больных, получивших длительный (21-дневный курс) лечения карбонатом лития.

3 Ухудшение течения эндокринной офтальмопатии наблюдается в первые 3 месяца после радиоiodтерапии у 47,7% больных, но при этом редко (9,5%) в такой степени, которая требует назначения курса глюкокортикоидной терапии. Симптомы эндокринной офтальмопатии, индуцированные радиоiodтерапией, исчезают через 6 месяцев без специального лечения, а к 12 месяцу у 57% больных исчезают симптомы эндокринной офтальмопатии, которые наблюдались до радиоiodтерапии. При этом проведенное до радиоiodтерапии лечение эндокринной офтальмопатии улучшает ее прогноз после радиоiodтерапии. Основным провоцирующим фактором, вызывающим ухудшение течения эндокринной офтальмопатии является послерадиационный гипотиреоз (90% случаев), компенсация которого устраняет симптомы эндокринной офтальмопатии в ближайшие три месяца.

4 При радиоiodтерапии функциональной автономии щитовидной железы наиболее часто встречающимся исходом лечения (60%) является эутиреоз. При этом к рецидиву или персистенции тиреотоксикоза более склонны больные с высоким уровнем тиреоидных гормонов на момент назначения терапевтической активности радиоiodа и высокими показателями захвата радиоiodа щитовидной железой к 24 часам.

## Практические рекомендации

1 С целью оптимизации радиационной нагрузки на организм для радиойодтерапии диффузного токсического зоба рекомендуется терапевтическую активность рассчитывать по специальной формуле, но при этом она должна быть не менее 0,3 мКи/мл ткани щитовидной железы, что гарантирует высокий уровень эффективности лечения

2. Карбонат лития рекомендуется назначать с момента отмены тиреостатиков, за 10 дней перед радиойодтерапией, и затем продолжить его прием в течение 11 дней после, что позволяет предотвратить декомпенсацию тиреотоксикоза перед лечением радиоактивным йодом и потенцировать ее эффективность. Эта схема лечения особенно оправдана у больных с тяжелым течением тиреотоксикоза, осложненным, например, сердечно-сосудистыми заболеваниями

3. Не рекомендуется назначение радиойодтерапии больным с активной фазой эндокринной офтальмопатии. В период подготовки целесообразно проведение пульс-терапии метипредом в дозе 3 грамма на курс лечения. В случае активизации эндокринной офтальмопатии после радиойодтерапии, рекомендуется, прежде всего, компенсация сопутствующего гипотиреоза и при неэффективности – пульс-терапия глюкокортикоидами.

4 С целью своевременного устранения гипотиреоза или тиреотоксикоза рекомендуется в первый год после радиойодтерапии частое исследование гормонов ТТГ и св Т<sub>4</sub> - через 1,5; 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения радиоактивным йодом. Вопрос о повторном проведении радиойодтерапии необходимо решать не ранее, чем через 9 месяцев

### Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

- 1 Древалъ А В , Цыб А Ф., Нечаева О А , Комердус И В., Дроздовский Б Я , Гарбузов П.И, Гусева Т Н 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, Цыб А Ф , Нечаева О А , Комердус И В , Дроздовский Б Я , Гарбузов П.И, Гусева Т Н Влияние адьювантной терапии карбонатом лития на результаты лечения радиоактивным йодом больных диффузным токсическим зобом // Проблемы эндокринологии. – 2007.-Т 53, № 6 - С 15-19.
3. Древалъ А В , Цыб А Ф , Нечаева О.А , Комердус И В , Перепелова О В , Дроздовский Б Я , Гарбузов П.И, Гусева Т Н Влияние лечения радиоактивным йодом на течение эндокринной офтальмопатии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007 -Т 3, №3 - С 33-40
- 4 A Dreval, O Nechaeva, I Komerdus. The efficiency of individualize formula of radioiodine dose calculation for thyrotoxicosis treatment (clinical point of view) // 32 Annual Meeting of the European Thyroid Association - Leipzig, 2007.- P 127
- 5 Dreval A V , Nechaeva O.A., Shestakova Т Р , Bardeeva Y N , Komerdous I V , Perepelova O.V, Chzikh I D Estimation of influence radioiodine treatment on course of Graves' ophthalmopathy // European Society of Endocrinology - Budapest, 2007 – Abstract book – V.14. - P 321
- 6 Древалъ А В , Нечаева О А , Комердус И В , Гарбузов П.И, Дроздовский Б Я , Гусева Т Н Эффективность радиойодтерапии больных с диффузным токсическим зобом. // Современные аспекты хирургической эндокринологии XVI Российский симпозиум

«Современные аспекты хирургической эндокринологии». – Саранск, 2007 - С 77-78

- 7 Нечаева О А , Древаль А В , Комердус И В , Шестакова Т П , Чих И Д Карбонат лития в качестве адьюванта радиойодтерапии диффузного токсического зоба //Высокие медицинские технологии в эндокринологии Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов - Москва, 2006 - С 335
- 8 Чих И Д , Нечаева О А , Древаль А В , Комердус И В , Перепелова О В Переносимость радиойодтерапии по результатам опросника, заполняемого пациентами //Высокие медицинские технологии в эндокринологии Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов - Москва, 2006 - С 335
- 9 Древаль А В , Нечаева О А , Комердус И.В Радиойодтерапия функциональной автономии щитовидной железы (многоузловой токсический зоб, токсическая аденома щитовидной железы)// Материалы IV Всероссийского тиреологического конгресса - Москва, 2007 - С 48
- 10 Древаль А В , Цыб А Ф., Нечаева О А , Комердус И В , Дроздовский Б Я , Гарбузов П И , Гусева Т Н Результаты дополнительного лечения литием при радиойодтерапии тиреотоксикоза// Материалы IV Всероссийского тиреологического конгресса - Москва, 2007 - С 49
- 11 Нечаева О А., Древаль А В , Цыб А Ф., Комердус И В , Дроздовский Б Я , Гарбузов П И., Гусева Т Н. Результаты лечения радиоактивным йодом больных диффузным токсическим зобом // Материалы IV Всероссийского тиреологического конгресса - Москва, 2007 - С 116



## Перечень принятых сокращений

**ДТЗ** – диффузный токсический зоб

**МУТЗ** – многоузловой токсический зоб

**Св. Т<sub>4</sub>** – свободный тироксин

**Т<sub>А</sub>** – терапевтическая активность

**ТТГ** – тиреотропный гормон

**УЗИ** – ультразвуковое исследование

**У<sub>ТА</sub>** – удельная терапевтическая активность

**УТЗ** – узловой токсический зоб

**ФА ЩЖ** – функциональная автономия щитовидной железы

**ЩЖ** – щитовидная железа

**ЭОП** – эндокринная офтальмопатия

**I<sup>131</sup>** – радиоактивный йод 131

**Заказ № 285. Объем 1 п.л. Тираж 100 экз.  
Отпечатано в ООО «Петроруш».  
г. Москва, ул. Палиха-2а, тел 250-92-06  
[www.postator.ru](http://www.postator.ru)**