

УДК 616.441-08:546.6

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОЙОДТЕРАПИИ
ПРИ СИНДРОМЕ ТИРЕОТОКСИКОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**С. С. Галицкая¹, Т. В. Мохорт¹, И. В. Крутько²¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск²Гомельский областной эндокринологический диспансер

В ходе исследования проведена ретроспективная оценка эффективности радиойодтерапии у 46 пациентов с синдромом тиреотоксикоза, получавших лечение в РБ. Выявлено уменьшение объема щитовидной железы в течение 12 месяцев после лечения на 71,9%; отмечено уменьшение объема узловых образований. Желаемый терапевтический эффект (гипотиреоз) был достигнут у 76,9% пациентов через 12 месяцев после введения радиофармпрепарата, а гипотиреоз, требующий адекватной заместительной терапии, более активно проявляется с 3-го месяца после радиойодтерапии.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, радиойодтерапия, объем щитовидной железы, гипотиреоз, заместительная терапия.

**THE RESULTS OF RADIOIODINE TREATMENT IN PATIENTS
WITH THYROTOXICOSIS IN THE REPUBLIC OF BELARUS**S. S. Galitskaya¹, T. V. Mokhort¹, I. V. Krutko²¹Belarussian State Medical University, Minsk²Gomel Regional Endocrinological Dispensary

The study was undertaken to evaluate the efficacy of radioiodine therapy in 46 patients with thyrotoxicosis who received treatment in the Republic of Belarus. Results: a statistically significant decrease in the size of the thyroid gland by 71,9% was noted during 12 months after the therapy; radioiodine treatment causes a decrease in thyroid nodule volume. Within 1 year of treatment the desired therapeutic effect (hypothyroidism) was noted in 76,9% of the patients; hypothyroidism, requiring replacement therapy, is most actively noticeable after the first 3 months following the therapy.

Key words: thyrotoxicosis, radioiodine therapy, thyroid gland volume, hypothyroidism, replacement therapy.

Введение

В настоящее время для лечения доброкачественных заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся синдромом тиреотоксикоза, применяется 3 альтернативных метода: медикаментозная терапия тиреостатиками, радиойодтерапия и хирургическое лечение. Необходимость использования радикальных методов лечения — хирургического и радиойодтерапии (РИТ) обусловлена невозможностью достижения ремиссии у более чем 30% пациентов при лечении тиреостатической терапией. По мнению ряда авторов, наиболее оптимальным и перспективным методом лечения синдрома тиреотоксикоза является РИТ [1–13]. Данный метод был разработан в 1934 году, но для лечения диффузного токсического зоба нашел более широкое применение с 1942 года [9]. Механизм действия радиоактивного йода (¹³¹I) заключается в том, что препарат, принятый внутрь, избирательно накапливается только щитовидной железой, распадается в ней с выделением β-частиц с проникающей способностью 0,5–2 мм, при этом происходит деструкция клеток щитовидной железы и уменьшается

образование тиреоидных гормонов. Несмотря на длительное применение данного метода и широкое распространение во всем мире, до настоящего времени существуют разногласия по поводу выбора пациентов, расчета терапевтических доз и оценки эффективности лечения.

Преимуществами данного метода являются:

- практически полное отсутствие ограничений для пациентов преклонного возраста в отношении наличия любой сопутствующей патологии;
- возможность проведения РИТ при большинстве сопутствующих заболеваний и осложнений тиреотоксикоза;
- большое количество данных о безопасности в отношении развития онкологических заболеваний, бесплодия, аномалий развития у детей пациентов;
- возможность неоднократного повторения курсов РИТ.

В Республике Беларусь применение РИТ при лечении синдрома тиреотоксикоза активизировалось после 2002 года, что регламентировано приказом Министерства здравоохранения № 798-А от 30 декабря 2004 года и осуществляется на базе отделений ядерной медицины

УЗ «Городской клинический онкологический диспансер» г. Минска и УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

Основными показаниями для радиойодтерапии в РБ являются:

— тяжелые формы болезни Грейвса и сопутствующие заболевания, препятствующие хирургическому лечению;

— развитие агранулоцитоза при использовании тиреостатиков;

— отсутствие клинико-гормональной компенсации после 2 лет медикаментозной терапии;

— частые рецидивы тиреотоксикоза на фоне поддерживающей тиреостатической терапии;

— рецидивы болезни Грейвса после хирургического лечения;

— отказ больного от операции и приема тиреостатиков.

Единственными принципиальными противопоказаниями являются беременность и грудное вскармливание.

Цель данного исследования: оценить эффективность РИТ у пациентов с синдромом тиреотоксикоза, получавших лечение в Республике Беларусь.

Материалы и методы

В исследование включены 46 пациентов с синдромом тиреотоксикоза, получавшие РИТ на базе отделений ядерной медицины Минского городского и Гомельского областного клинических онкологических диспансеров. Среди обследованных 35 женщин (76%) и 11 мужчин (24%). Средний возраст на момент проведения РИТ составил $47,57 \pm 11,76$ лет. Согласно данным амбулаторных карт, среди пациентов, получавших РИТ, у 25 пациентов (54,35%) была диагностирована болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб); у 13 (28,26%) — болезнь Грейвса в сочетании с узловым зобом; у 8 (17,39%) — аутоиммунный тиреоидит в стадии тиреотоксикоза; 8 пациентов (17,39%) получали РИТ в связи с рецидивом тиреотоксикоза после хирургического лечения и у 2 пациентов (5,1%) РИТ проводилась повторно в связи с недостижением адекватного терапевтического эффекта после первого курса лечения болезни Грейвса. В исследовании использовался исторический контроль (динамическое наблюдение оценочных параметров).

Оценка эффективности РИТ проводилась ретроспективно по данным анализа амбулаторных карт пациентов на основании показателей гормонального статуса пациентов, изменения объема щитовидной железы и узловых образований, развития гипотиреоза, оцениваемого как благоприятный исход терапии.

Уровень гормонов (ТТГ, св. Т₄) определяли методом иммуноферментного анализа с ис-

пользованием стандартных наборов Brahms, Германия, на анализаторе Berthold, производства Германии. Референсные значения для использованных наборов составляют для ТТГ — 0,3–4,0 мМЕ/л, для свободного тироксина (св. Т₄) — 10,0–22,0 пмоль/л.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на аппаратах фирм-производителей Toshiba и Siemens с использованием стандартного протокола, включающего обязательное определение общего объема железы. Объем узловых образований определяли по формуле эллипсоида:

$$V = \frac{\pi \cdot a \cdot b \cdot c}{6},$$

где a , b , c — соответственно длина, ширина и толщина узлового образования.

До РИТ проводился 24-часовой радиойодтест для определения ^{131}I -Uptake. Терапевтическую активность ^{131}I определяли с использованием формулы Куимбли-Маринелли (1).

$$A \text{ } ^{131}\text{I} = ((D \times V) / (\text{Uptake } ^{131}\text{I} \times T^{1/2})) \times 25, \quad (1)$$

где $A \text{ } ^{131}\text{I}$ — терапевтическая активность изотопа в МБк; D — доза, подведенная на щитовидную железу в Грехах; V — объем ЩЖ в мл (см^3); $\text{Uptake } ^{131}\text{I}$ — максимальный захват изотопа за 24 часа; $T^{1/2}$ — эффективный период полувыведения ^{131}I в днях; 25 — коэффициент.

Статистическая обработка данных проводилась средствами прикладной программной системы «Statistica» 6,0 (Stat Soft, 2001). Использовали описательную статистику с изучением статистических параметров распределения признаков: средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (σ), медиана (Me), интерквартильный интервал [25%; 75%]. Проверку соответствия реального распределения переменных нормальному осуществляли с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных признаков в зависимых выборках использовали тест Вилкоксона; корреляционный анализ проводили по методу Спирмена (r_s). Данные в работе представлены в виде $Me [25, 75]$ (Me — медиана, 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

При проведении 24-часового радиойодтеста с применением радиоактивного йода активностью 2,32 [2;2,7] МБк медиана поглощения ^{131}I составила 47,85 [38,1;64,7]%. Уровень захвата ^{131}I в проведенном тесте коррелировал с уровнем св. Т₄ до РИТ ($r_s = 0,48$, $p = 0,02$), также выявлена статистически значимая корреляция между захватом ^{131}I и объемом железы

до РИТ ($r_s = 0,45$, $p = 0,024$). Медиана лечебной активности ^{131}I в исследуемой группе пациентов составила 550 [484; 670] МБк.

Основной целью РИТ в лечении синдрома тиреотоксикоза является снижение функции

щитовидной железы, соответственно на первом этапе исследования была проведена оценка динамики функционального состояния железы после проведения курса РИТ в течение 18 месяцев (таблице 1).

Таблица 1 — Динамика уровней ТТГ и св. T_4 (Ме [25%; 75%])

Показатель	Исходно	Δ 1 мес	Δ 3 мес	Δ 6 мес	Δ 12 мес	Δ 18 мес
ТТГ	0,03 [0,01;0,08]	0,08 [0,02;0,4]	8,75** [0,06;57,3]	3,98** [0,3;15,8]	1,1** [0,1;7,2]	1,58** [0,4;4,6]
Св. T_4	26,96 [15,28;61,3]	23,4 [15,9;32,37]	15,26** [8,6;21,0]	15,24** [9,51;23,53]	18,53* [11,7;24,1]	21,0* [19,3;27,6]

Примечание. Статистическая значимость различий сравниваемых показателей отмечена символом *
* $p < 0,05$ по отношению к исходным данным; ** $p < 0,01$ по отношению к исходным данным.

Из представленных данных очевидно, что до лечения уровень ТТГ был значительно снижен (норма 0,3–4,0 мМЕ/л), что подтверждает наличие синдрома тиреотоксикоза. После РИТ наблюдалось увеличение данного показателя в анализируемой группе до 8,75 [0,06;57,3] мМЕ/л через 3 месяца с последующей нормализацией после назначения заместительной терапии левотироксином натрия. Уровень св. T_4 до проведения РИТ был повышен, что соответствует по закону обратной связи снижению уровня ТТГ и свидетельствует о декомпенсации или субкомпенсации синдрома тиреотоксикоза. После РИТ отмечена нормализация уровня св. T_4 . Несоответствие уровня св. T_4 уровню ТТГ по закону обратной связи в период после РИТ закономерно, так как ТТГ является кумулятивным показателем

функции железы и отражает минимальные нарушения (субклинический гипотиреоз), требующие адекватной заместительной терапии.

При изучении объема щитовидной железы была выявлена статистически значимая положительная динамика: исходно средний объем железы до РИТ составил 33 [21,6; 43,3] см³, после применения ^{131}I объем прогрессивно уменьшался до 14,25 [10,55; 20,3] см³ через 2 мес. ($p = 0,00003$), до 9,4 [6,2;16,7] см³ через 6 мес. ($p = 0,00001$), до 9,27 [6,38;17,6] см³ через 1 год ($p = 0,0003$), что отражено на рисунке 1. В течение 12 месяцев после проведения РИТ объем железы уменьшился на 71,9% по сравнению с исходным и составил 9,27 [6,38;17,6] см³ ($p = 0,0003$), что соответствует результатам аналогичных наблюдений [5, 10] (рисунок 1).

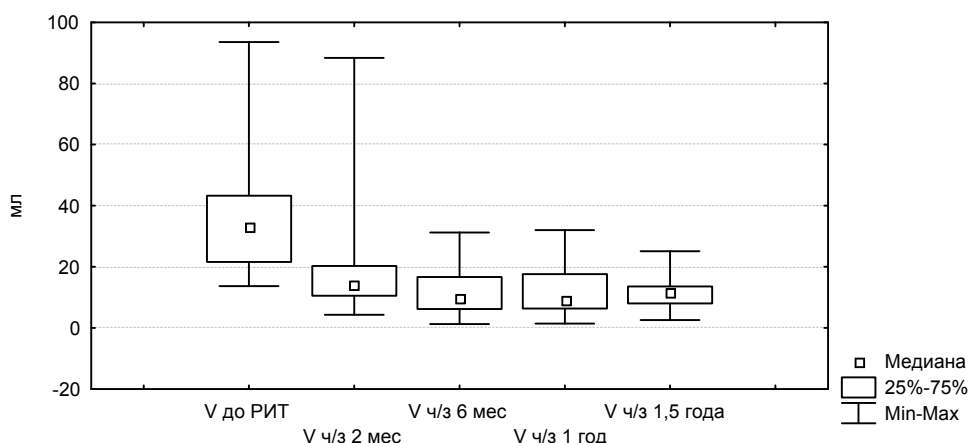


Рисунок 1 — Динамика объема щитовидной железы после РИТ

Также проведен анализ изменения размеров узлов после применения РИТ в группе больных, имеющих сочетание болезни Грейвса и узлового зоба ($n = 7$). До РИТ объем узлов составил 0,8 [0,56; 1,8] см³. Через 6 месяцев после РИТ у 5 пациентов при УЗИ узловой па-

тологии не обнаружено, у 1 пациента объем узловой ткани уменьшился на 62,5% по сравнению с исходным, еще у 1 пациента объем узловой ткани уменьшился на 83%, что позволяет сделать вывод об уменьшении объема узловой ткани после РИТ (рисунок 2).

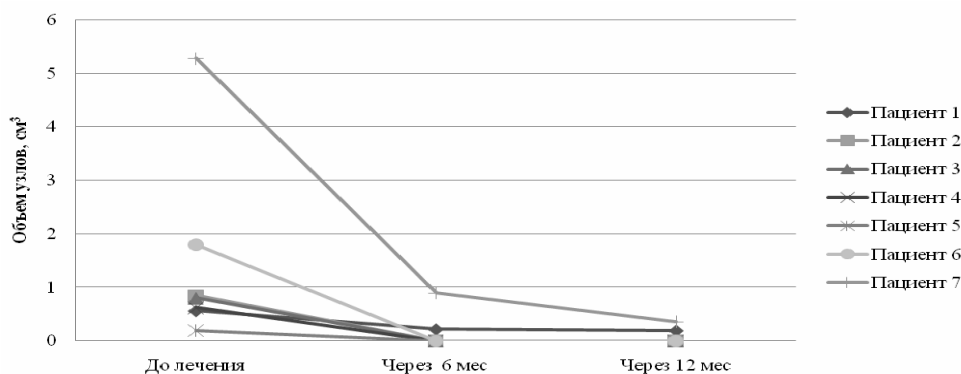


Рисунок 2 — Динамика объема узловой ткани после РИТ

По современным представлениям, гипотиреоз является не осложнением РИТ, а благоприятным исходом терапии. В ходе исследования, проведенного Franklyn и соавт. [7] по оценке отдаленных результатов РИТ, было выявлено, что у пациентов, получивших РИТ по поводу тиреотоксикоза, повышен риск общей и сердечно-сосудистой смертности. Однако этот риск сохраняется только до момента назначения заместительного лечения тироксином. Авторами сделан вывод о необходимости применения доз радиоiodа, достаточных для индуцирования явного гипотиреоза. При индивидуальном анализе амбулаторных карт пациентов получены данные об исходах РИТ у исследуемых пациентов через 3, 6 и 12 мес. после введения радиофармпрепарата. Через 3 месяца после РИТ ($n = 46$) гипотиреоз развился у 12 пациентов (26,1%), тиреотоксикоз сохранялся у 34 пациентов (73,9%). Через 6 месяцев после РИТ ($n = 46$) гипотиреоз наблюдался у 25 пациентов (54,3%), эутиреоз — у 1 пациента (2,2%), тиреотоксикоз — у 20 пациентов (43,5%). Через 12 месяцев после РИТ частота резидуального тиреотоксикоза составила 7 из 39 человек (18%), эутиреоза — 2 из 39 (5,1%), частота случаев гипотиреоза возросла до 30 из 39 человек (76,9%). Следует отметить, что степень тяжести тиреотоксикоза была ниже практически у всех наблюдаемых пациентов. У 6 из 8 пациентов, получавших РИТ по поводу рецидива тиреотоксикоза после оперативного лечения ($n = 8$), в течение 12 месяцев развился гипотиреоз, в течение следующего года данный показатель возрос до 7 пациентов из 8. У 1 пациента из данной группы с большим размером зоба до РИТ (74 см^3) через 12 месяцев после лечения развился эутиреоз. Стоит также отметить, что через 1 год после проведения РИТ 2 пациентки были направлены на проведение повторного курса РИТ в связи с недостижением адекватного терапевтического эффекта, что можно связать с большими раз-

мерами щитовидной железы — $52,7$ и 67 см^3 до РИТ. Максимальное выявление случаев гипотиреоза приходится на 3–6 месяца после введения радиофармпрепарата. Следовательно, необходим тщательный контроль уровня гормонов в течение первых 6 месяцев после РИТ для реклассификации функционального состояния щитовидной железы и назначения заместительной терапии левотироксином натрия или тиреостатической терапии. На основании полученных результатов можно сделать вывод об эффективности РИТ в лечении синдрома тиреотоксикоза. Стоит отметить, что выявленная частота развития положительных исходов РИТ через 1 год после терапии несколько выше, чем в подобных проводимых исследованиях [3, 4].

Интерес многих авторов вызывает вероятность развития отдаленных последствий РИТ, в т. ч. потенциальный канцерогенный, мутагенный эффект и нарушение репродуктивной функции. Однако многочисленные исследования показали, что вероятность развития таких эффектов является низкой и практически не отличается от таковой в общей популяции [11, 13]. Тем не менее после проведения РИТ рекомендуется применение контрацепции в течение 6 месяцев во избежание неблагоприятного влияния на плод во время беременности [6]. В нашем исследовании не был проведен анализ мутагенного и канцерогенного эффекта РИТ, что обусловлено краткосрочностью наблюдения и ограниченным контингентом.

Следует также отметить большое количество исследований по оценке эффективности РИТ у детей и подростков с синдромом тиреотоксикоза, вероятности развития отдаленных эффектов терапии и целесообразности применения данного метода для лечения в детском возрасте [8, 12]. В ходе проведенных исследований было выявлено, что РИТ эффективна в лечении тиреотоксикоза у детей, может вызывать преходящие осложнения (рвота, энурез), однако не вызывает канцерогенно-

го эффекта, не оказывает влияния на репродуктивную функцию и развитие. Согласно действующим нормативным документам Министерства здравоохранения Республики Беларусь проведение РИТ при доброкачественной патологии щитовидной железы детям не показано.

Выводы

1. Проведенное исследование показало высокую эффективность радиойодтерапии у пациентов с синдромом тиреотоксикоза. Через 1 год после введения радиофармпрепарата благоприятный эффект был достигнут у 76,9% пациентов.

2. Синдром постлучевого гипотиреоза, требующего адекватной заместительной терапии, начинает более активно проявляться с 3 месяца после РИТ, что свидетельствует о необходимости тщательного контроля уровня гормонов в первые 6 месяцев после РИТ.

3. РИТ вызывает статистически значимое уменьшение объема щитовидной железы и обеспечивает уменьшение объема узловых образований щитовидной железы.

4. Необходимо проведение дальнейшего исследования по изучению отдаленных результатов радиойодтерапии щитовидной железы в Республике Беларусь.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Валуевич, В. В. Радиойодтерапия функциональной автономии щитовидной железы / В. В. Валуевич // *Здравоохранение*. — 2005. — № 10. — С. 33–38.
2. Данилова, Л. И. Радиойодтерапия доброкачественных заболеваний щитовидной железы / Л. И. Данилова, В. В. Валуевич // *Проблемы эндокринологии*. — 2006. — № 2. — С. 43–47.

3. Мохорт, Т. В. Эффективность лечения пациентов с диффузным токсическим зобом радиоактивным йодом: данные 12-месячного наблюдения / Т. В. Мохорт, Н. В. Карлович, Е. И. Кузьменкова // *Актуальные проблемы патологии щитовидной железы. Матер. научно-практ. конф. «Международное сотрудничество в области изучения патологии щитовидной железы»*. — Гомель, 2005. — С. 60–64.

4. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным I-131 / В. В. Фадеев [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. — 2005. — № 1. — С. 3–10.

5. Эффективность и безопасность радиойодтерапии болезни Грейвса / Г. В. Шестакова [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. — 2007. — № 5. — С. 24–27.

6. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism // *Endocrine practice*. — 2002. — Vol. 8, № 6. — P. 457–467.

7. Franklyn, J. A. Thyroid Function and Mortality in Patients Treated for Hyperthyroidism / J. A. Franklyn, M. C. Sheppard, P. Maisonneuve // *JAMA*. — 2005. — Vol. 294. — P. 71–80.

8. Iodine-131: Optimal therapy for hyperthyroidism in children and adolescents? / J. E. Freitas [et al.] // *J Nucl Med*. — 1979. — Vol. 20. — P. 847–848.

9. Hertz, S. A. Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease / S. Hertz, A. Roberts // *J Clin Invest*. — 1942. — Vol. 21. — P. 624.

10. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Grave's hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study / H. Peters [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. — 1996. — Vol 26, № 1. — P. 59–63.

11. 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients / C. H Read, M. J. Tansey, A. Menda // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2004. — Vol. 89. — P. 4229–4233.

12. Rivkees, S. A. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children / S. A. Rivkees, E. A. Cornelius // *Pediatrics*. — 2003. — Vol. 111. — P. 745–749.

13. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism: Cooperative Thyrotoxicosis Follow-up study Group / E. Ron [et al.] // *JAMA*. — 1998. — Vol. 280. — P. 347–355.

Поступила 08.04.2008

УДК 614. 876.06: 621.039.589

ДОЗОФОРМИРОВАНИЕ В СЕЛЬСКОМ СОЦИУМЕ: СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД

Н. Г. Власова

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель

Подтверждена гипотеза о том, что каждый индивид, а также каждая семья на кривой распределения дозы имеет свое определенное место, причем постоянное во времени, т. е. каждому из них соответствует одно и то же значение квантиля распределения дозы. Иначе говоря, у отдельных лиц, семей и ее членов относительные дозы одинаковы.

Такой подход может служить методологической основой для реконструкции индивидуальных доз облучения конкретных лиц практически любого временного периода аварии, в том числе начального. Это востребовано в настоящее время, в частности, для наполнения индивидуализированными дозами Белорусского государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС, и ретроспективной оценки индивидуальных доз при проведения радиационно-эпидемиологических исследований.

Ключевые слова: индивид, семья, распределение дозы внутреннего облучения, классификация, квантили распределения дозы, устойчивость относительной дозы, сезонность.

DOSE FORMATION IN RURAL SOCIETY: SYSTEM APPROACH

N. G. Vlasova

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The provided analysis of internal dose distribution at inhabitants of a settlement Kirov for 10-year period confirmed the hypothesis that each individual and also each family has its own certain place at a dose distribution