

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ АКТИВНОСТИ I<sup>131</sup> ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА В АМБУЛАТОРНОМ РЕЖИМЕ

*М.С. Ишейская<sup>1</sup>, И.В. Слепцов<sup>1</sup>, А.А. Семенов<sup>1</sup>, Р.А. Черников<sup>1</sup>, И.К. Чинчук<sup>1</sup>, А.А. Успенская<sup>1</sup>, В.А. Макарьин<sup>1</sup>, Ю.Н. Федотов<sup>1</sup>, А.А. Пашко<sup>2</sup>, А.Н. Бубнов<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГБУ “Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова”

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО “Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет” Министерства здравоохранения РФ

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО “Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова” Министерства здравоохранения РФ

М.С. Ишейская – врач-эндокринолог, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова; И.В. Слепцов – канд. мед. наук, хирург-эндокринолог, заместитель директора по медицинской части, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова; А.А. Семенов – канд. мед. наук, хирург-эндокринолог, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова; Р.А. Черников – канд. мед. наук, заведующий отделением эндокринной хирургии, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова; И.К. Чинчук – канд. мед. наук, хирург-эндокринолог, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова; А.А. Успенская – хирург-эндокринолог, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова; В.А. Макарьин – канд. мед. наук, хирург-эндокринолог, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова; Ю.Н. Федотов – доктор мед. наук, директор Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова; А.А. Пашко – канд. мед. наук, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; А.Н. Бубнов – доктор мед. наук, профессор, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

В исследовании проводится анализ результатов лечения 32 пациентов с болезнью Грейвса и рецидивирующим после отмены тиреостатической терапии тиреотоксикозом с использованием активности I<sup>131</sup> 15 мКи (555 МБк) в амбулаторном режиме. Средний возраст пациентов составил 48,5 лет (от 20 до 73 лет). Средний объем щитовидной железы – 23 ± 13,9 мл. У 5 (15,6%) пациентов был диагностирован рецидив тиреотоксикоза. Стойкое эутиреоидное состояние было выявлено у 1 (3,1%) пациента (срок наблюдения после лечения – 18 мес). Во всех остальных случаях у пациентов развился гипотиреоз. Общая эффективность лечения (достижение эутиреоидного или гипотиреоидного состояния) составила 84,4%, а вероятность достижения стойкого гипотиреоза – 81,3%. При использовании фиксированной активности 15 мКи в группе пациентов с объемом щитовидной железы менее 50 мл вероятность стойкого устранения тиреотоксикоза составила 93,1%.

**Ключевые слова:** болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, терапия радиоактивным йодом, радиоiodтерапия, I<sup>131</sup>.

### Outpatient treatment of Graves disease patients with fixed I<sup>131</sup> activity

*M.S. Isheyskaya, I.V. Sleptsov, A.A. Semenov, R.A. Chernikov, I.K. Chinchuk, A.A. Uspenskaya, V.A. Makaryin, Yu.N. Fedotov, A.A. Pashko, A.N. Bubnov*

*National Medical & Surgical Center, St. Petersburg Clinical Branch*

Results of treatment of 32 Graves disease patients with fixed activity of I<sup>131</sup> in an outpatient mode were analyzed. I<sup>131</sup> activity was 15 mCi (555 MBq). Mean age of patients was 48.5 years (20–70 years). Mean thyroid volume – 23 ± 13.9 ml. In 5 (15.6%) patients relapse of thyrotoxicosis was observed. Stable euthyroid state was revealed in 1 (3.1%) patient (follow up period 18 months). In 26 (81.3%) patients hypothyroidism occurred after the treatment. Total effectiveness of the treatment was 84.4%. In a group of patients with thyroid volume less than 50 ml total effectiveness of the treatment was 93.1%.

**Key words:** Graves disease, thyrotoxicosis, radioiodine treatment.

Для корреспонденции: 190103, С.-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 154, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Слепцову И.В.

Болезнь Грейвса является часто встречающимся в практике врача-эндокринолога заболеванием щитовидной железы. Традиционно принятая в нашей стране стратегия с использованием тиреостатической терапии в качестве первичного метода лечения сопровождается, по различным данным, рецидивированием тиреотоксикоза у 60–70% пациентов после отмены лекарственной терапии [1, 2]. Традиционно продолжительность тиреостатической терапии составляет 1,5–2 года, поскольку научные данные свидетельствуют об отсутствии значимого улучшения результатов при дальнейшем увеличении длительности лечения заболевания [3]. В связи с этим до сих пор остается актуальной задача определения оптимального способа радикального лечения болезни Грейвса в случаях отсутствия эффекта от тиреостатической терапии.

В течение длительного времени преимущественным методом радикального лечения болезни Грейвса в России оставалось хирургическое вмешательство. Прежде всего это было связано с отсутствием достаточного количества учреждений, проводящих лечение радиоактивным йодом. Дополнительным фактором, обуславливающим преимущественный выбор хирургического лечения, являлась радиофобия, возникшая после Чернобыльской катастрофы и сохраняющаяся до сих пор среди ряда пациентов и эндокринологов. Вместе с тем в последние годы радиойодтерапия все чаще используется при лечении болезни Грейвса, открываются новые отделения радионуклидной терапии, повышается интерес практикующих врачей к этому методу лечения.

Существует два принципиально различных подхода к дозированию радиоактивного йода при лечении болезни Грейвса. При использовании расчетного метода назначаемая пациенту активность радиоактивного йода определяется путем расчетов, базирующихся на исследовании объема щитовидной железы и ее способности захватывать радиоактивный йод. Альтернативным методом является применение фиксированных активностей радиоактивного йода, выбор между которыми основывается только на объеме щитовидной железы [4].

Основной задачей расчетной методики является достижение эутиреоидного состояния и снижение общей лучевой нагрузки на организм пациента. Вместе с тем подобный подход является более трудоемким, дорогостоящим и, что более важно, сопровождается в значительном числе случаев рецидивированием тиреотоксикоза после проведенной радиойодтерапии. В настоящее время концепция радикального лечения болезни Грейвса предполагает в качестве оптимального результата достижение стабильного гипотиреоза, легко компенсирующегося приемом левотироксина. В связи с этим более оправданным

может быть использование фиксированных активностей I<sup>131</sup>, назначаемых пациенту с целью повышения вероятности наступления гипотиреоза после проведенного радионуклидного лечения [5, 6].

В большинстве случаев при использовании фиксированных доз назначаемая активность I<sup>131</sup> превышает активность, определяемую путем расчетов на основании захвата йода щитовидной железой. Подобный метод сопровождается незначительным увеличением лучевой нагрузки, однако данные о негативном влиянии подобного повышения дозы изотопа к настоящему моменту отсутствуют. Использование фиксированных доз позволяет упростить и удешевить лечение, а также упростить ведение пациентов после радиойодтерапии [7–10].

В Российской Федерации в настоящее время максимально возможной дозой I<sup>131</sup>, назначаемой амбулаторно, является 11 мКи, в Европе – 15 мКи. Амбулаторное назначение радиоактивного йода обеспечивает минимизацию затрат и максимальное упрощение методики лечения. Использование фиксированных активностей радиоактивного йода является наиболее удобным при проведении лечения в амбулаторном режиме. Однако в нашей стране этот метод еще недостаточно распространен, в связи с чем изучение результатов амбулаторного применения фиксированных активностей радиойода является, на наш взгляд, актуальным.

### Материалы и методы

В настоящем исследовании проводится анализ результатов лечения 32 пациентов с болезнью Грейвса и рецидивирующим после отмены тиреостатической терапии тиреотоксикозом. Лечение пациентов проводилось в амбулаторном режиме специалистами Северо-Западного регионального эндокринологического центра – подразделения Санкт-Петербургского клинического комплекса ФГБУ “Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова”.

В исследовании преобладали женщины (соотношение женщин и мужчин составило 7 : 1). Средний возраст пациентов составил 48,5 лет (от 20 до 73 лет). Длительность терапии тиреостатиками до назначения радикального лечения составила 5,5 лет (от 1 года до 25 лет). Следует обратить внимание на длительность лечения пациентов тиреостатиками – в 11 случаях длительность лечения превышала 5 лет, а в 3 случаях – 10 лет. Большинство пациентов к моменту обращения в наш центр перенесли несколько рецидивов тиреотоксикоза, однако радикальное лечение не проводилось – в одних случаях по причине отказа от оперативного лечения со стороны пациента, в других – по причине выбора тактики длительной лекарственной терапии лечащим врачом.

В 7 случаях из 32 (21,9%) пациенты имели послеоперационный рецидив тиреотоксикоза вследствие неадекватного объема первичного оперативного вмешательства. В 2 случаях (6,3%) пациентам ранее проводилась терапия радиоактивным йодом с последующим рецидивированием тиреотоксикоза.

Симптомы эндокринной офтальмопатии отмечались у 4 пациентов, в связи с чем им проводилась профилактика обострения офтальмопатии преднизолоном в дозе 0,5 мг/кг начиная с 2-го дня после приема радиоактивного йода общей длительностью 2 мес. В остальных случаях профилактика не проводилась.

Средний объем щитовидной железы составил  $23 \pm 13,9$  мл. В 2 случаях в ткани щитовидной железы при ультразвуковом исследовании лоцировались узловые образования (по данным тонкоигольной биопсии узлы имели коллоидное строение).

В подавляющем большинстве случаев (31 из 32) в качестве тиреостатического препарата применялся тиамазол в дозе от 5 до 30 мг в сутки (средняя доза 10,5 мг), в одном случае пациент применял пропилтиоурацил (Пропицил) в дозе 100 мг в сутки. У одной пациентки использовалась схема “блокируй и замещай” с назначением 75 мкг L-T<sub>4</sub> в сутки.

В 25 случаях прием тиамазола отменялся за 7 дней до применения радиоактивного йода, в 1 случае – за 10 дней, в 4 случаях – за 14 дней. Прием Пропицила отменялся за 10 дней до лечения. Всем пациентам назначалась диета с ограничением потребления богатых йодом продуктов за 14 дней до лечения.

Терапия радиоактивным йодом проводилась с использованием фиксированной активности изотопа <sup>131</sup>I (555 МБк) в амбулаторном режиме в условиях клиники “Дократес” (Docrates Oy), г. Хельсинки, Финляндия. Пациенты выписывались из клиники через 3 часа после получения капсулированного радиоактивного йода и проведения контрольной дозиметрии.

Контроль тиреоидного статуса проводили через 2 нед после получения пациентом <sup>131</sup>I и далее ежемесячно до 6 мес. В дальнейшем контроль тиреоидного статуса осуществляли у большинства пациентов 1 раз в 3 мес. В ряде случаев применялись более частые оценки тиреоидного статуса (в случае подбора заместительной терапии при наступлении гипотиреоза либо при назначении тиреостатической терапии при рецидивировании тиреотоксикоза). Средний срок наблюдения за пациентами в исследовании составил 12,5 мес (максимальный срок – до 24 мес).

Статистическую обработку данных производили в программных пакетах Excel 2010 и StatSoft Statistica 7. Непрерывные переменные представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Для определения корреляций использовали гамма-корреляцию

в связи с большим количеством ранжированных параметров.

## Результаты исследования

Общая переносимость лечения радиоактивным йодом может быть признана удовлетворительной. Амбулаторный режим назначения радиоактивного йода не сопровождался какими-либо значимыми осложнениями. У некоторых пациентов отмечалось ощущение уплотнения и отека на передней поверхности шеи. Случаев возникновения осложнений, требующих экстренного врачебного вмешательства, не отмечалось.

У пациентов, имевших симптомы эндокринной офтальмопатии до лечения, обострения ее активности после терапии <sup>131</sup>I не отмечалось (на фоне проводимой профилактики с использованием преднизолона). Случаев появления симптомов эндокринной офтальмопатии *de novo* после лечения радиоактивным йодом в исследуемой группе пациентов не было.

В исследуемой группе у 5 (15,6%) пациентов был диагностирован рецидив тиреотоксикоза. Средний срок выявления рецидива составил 3 мес после терапии радиоактивным йодом (разброс от 1 до 6 мес). Стойкое эутиреоидное состояние было выявлено у 1 (3,1%) пациента (срок наблюдения после лечения – 18 мес). Во всех остальных случаях у пациентов возник гипотиреоз. Таким образом, общая эффективность лечения (достижение эутиреоидного или гипотиреоидного состояния) составила 84,4%, а вероятность достижения стойкого гипотиреоза – 81,3%.

Всем пациентам с гипотиреозом, возникшим вследствие проведения радиоiodтерапии, назначалась заместительная терапия L-тироксином. Эутиреоидное состояние в данной группе пациентов было достигнуто в среднем через  $2,1 \pm 1,1$  мес после выявления гипотиреоза.

В одном случае было отмечено рецидивирование тиреотоксикоза через 4 мес после терапии <sup>131</sup>I, в связи с чем пациентке была назначена тиреостатическая терапия. По социальным причинам повторное лечение радиоактивным йодом было отложено на длительный срок. Через 14 мес после лечения было отмечено развитие гипотиреоза, сохранявшегося и после отмены тиреостатика. В настоящее время пациентка находится в эутиреоидном состоянии на фоне приема левотироксина.

Была выявлена положительная зависимость между объемом щитовидной железы и вероятностью возникновения рецидива тиреотоксикоза после лечения (0,612;  $p = 0,011$ ), а также сроком его наступления (0,522;  $p = 0,025$ ). Указанная корреляция уже многократно описывалась в литературе. Вместе с тем следует отметить, что из 5 пациентов с рецидивом

тиреотоксикоза после лечения I<sup>131</sup> трое имели объем щитовидной железы более 50 мл (50, 61 и 64 мл), который некоторыми авторами признается в качестве максимально допустимого при определении показаний к лечению радиоактивным йодом, в связи с чем рецидивирование тиреотоксикоза у них является вполне ожидаемым результатом лечения. Указанные пациенты получили повторный курс терапии радиоактивным йодом на сроке от 6 до 12 мес после первичного, в результате чего у них было достигнуто стойкое гипотиреоидное состояние.

Нами была также отмечена зависимость между наличием узлов в ткани щитовидной железы и вероятностью рецидивирования тиреотоксикоза (1,0;  $p = 0,000002$ ), а также сроком его появления (0,860;  $p = 0,00002$ ).

Была выявлена отрицательная зависимость между длительностью периода отмены тиреостатической терапии перед назначением I<sup>131</sup> и вероятностью развития рецидива тиреотоксикоза (-0,626;  $p = 0,002$ ). Ранняя (более чем за 7 дней) отмена тиреостатика сопровождается снижением риска рецидивирования тиреотоксикоза.

Отмечена отрицательная корреляция между длительностью течения заболевания до лечения I<sup>131</sup> и вероятностью наступления рецидива тиреотоксикоза (-0,682;  $p = 0,012$ ), а также сроком наступления рецидива (-0,664;  $p = 0,013$ ). У пациентов, длительно получавших тиреостатическую терапию, рецидивы тиреотоксикоза встречались реже и выявлялись на более позднем сроке. Вероятно, подобные данные могут быть обусловлены повреждающим воздействием аутоиммунного процесса на ткань щитовидной железы.

У пациентов, получавших ранее терапию радиоактивным йодом (2 случая), повторное лечение привело к быстрому появлению стойкого гипотиреоза (снижение уровня тиреоидных гормонов зафиксировано уже через 1,5 мес после проведения повторного лечения), несмотря на достоверно больший объем щитовидной железы по сравнению с остальными пациентами (0,724;  $p = 0,043$ ). При лечении пациентов, перенесших ранее оперативное вмешательство, подобных зависимостей выявлено не было.

## Выводы

1. Использование фиксированной активности I<sup>131</sup> 15 мКи (555 МБк) позволило стойко устранить тиреотоксикоз у 84,4% пациентов с болезнью Грейвса. При использовании фиксированной активности 15 мКи в группе пациентов с объемом щитовидной железы менее 50 мл вероятность стойкого устранения тиреотоксикоза составляет 93,1%.

2. Значительный объем щитовидной железы является предиктором повышенной вероятности реци-

дивирования тиреотоксикоза после лечения радиоактивным йодом. При объеме щитовидной железы более 50 мл необходимо рассмотреть вопрос об увеличении назначаемой активности изотопа либо заранее обсуждать с пациентом возможность повторного курса радиойодтерапии, который с высокой вероятностью может устранить тиреотоксикоз. Вероятность рецидивирования тиреотоксикоза также может повышаться у пациентов с узловыми образованиями в щитовидной железе.

3. В подавляющем большинстве случаев после использования активности радиоактивного йода 15 мКи гипотиреоз наступает в первые 2–5 мес, в связи с чем необходимо регулярное повторение тестов для оценки тиреоидной функции с интервалом 1–2 мес в течение первого полугодия после лечения. В некоторых случаях возникновение гипотиреоза может встречаться и на поздних (более 1 года) сроках после лечения радиоактивным йодом.

## Список литературы

1. *Weetman A.P., Pickerill A.P., Watson P. et al.* Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs. The effect of treatment duration and immunogenetic susceptibility on relapse. *QJM* 1994; 87: 337–341.
2. *Maugendre D., Gatel A., Campion L. et al.* Antithyroid drugs and Graves' disease – prospective randomised assessment of long-term treatment. *Clin. Endocrinol.* 1999; 50: 127–132.
3. *Rittmaster R.S., Abbott E.C., Douglas R. et al.* Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 814–818.
4. *Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the american thyroid association and american association of clinical endocrinologists. *Endocr. Practice.* 2011; 17 (3): 456–520.
5. *Jarlov A.E., Hegedus L., Kristensen L.O. et al.* Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin. Endocrinol.* 1991; 43: 325–329.
6. *Alexander E.K., Larsen P.R.* High dose <sup>131</sup>I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1073–1077.
7. *Peters H., Fischer C., Bogner U. et al.* Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated <sup>131</sup>I iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25: 186–193.
8. *Leslie W.D., Ward L., Salamon E.A. et al.* A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 978–983.
9. *Sisson J.C., Avram A.M., Rubello D. et al.* Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2007; 34: 1129–1130.
10. *van Isselt J.W., de Klerk J.M., Lips C.J.* Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2007; 34: 1883–1884.