

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.849.2.03:616.441-006.5].036.8

В. В. Фадеев¹, Б. Я. Дроздовский², Т. Н. Гусева², П. И. Гарбузов², И. И. Бузиашвили¹,
Г. А. Мельниченко^{1,3}**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА
РАДИОАКТИВНЫМ ¹³¹I**Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова¹, отделение
радиохирургического лечения открытыми радионуклидами (зав. Б. Я. Дроздовский) Медицинского
радиологического научного центра (дир. — акад. РАМН А. Ф. Цыб) РАМН², Обнинск,
ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН³, Москва

В исследование включено 103 пациента с токсическим зобом, среди которых у 75 диагностировалась болезнь Грейвса (БГ), а у 28 — функциональная автономия (ФА) щитовидной железы (ЩЖ), которая в большинстве случаев была представлена многоузловым токсическим зобом. Все пациенты получили терапию ¹³¹I, после чего наблюдались динамически; длительность наблюдения пациентов, у которых на момент написания работы сохранялся эутиреоз, составила 18 мес [10; 28]. В результате было показано, что лечение БГ в 86,7% случаев заканчивалось либо гипотиреозом (53,4%), либо рецидивом тиреотоксикоза (33,3%) и лишь в 13,3% случаев — эутиреозом. При ФА развитие рецидива тиреотоксикоза происходило статистически значительно реже (10,7%; $p = 0,041$), а сохранение эутиреоидного состояния — статистически значимо чаще (46,4%; $p < 0,001$). Сделан вывод о том, что оптимальной целью терапии ¹³¹I при БГ является разрушение ЩЖ и достижение стойкого гипотиреоза, а при ФА — достижение либо эутиреоза, либо гипотиреоза. Было показано, что назначение при БГ относительно малых активностей ¹³¹I (исходя из расчетной поглощенной дозы 100–200 Гр) сопровождается высоким (33,3%) риском рецидива тиреотоксикоза. Основным прогностическим фактором, определяющим отдаленный прогноз терапии ¹³¹I, является объем ЩЖ, а высокий уровень свободного T_4 через 1 мес после назначения ¹³¹I и/или необходимость временного назначения пациенту тиреостатической терапии сопряжены с высоким риском рецидива тиреотоксикоза.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, многоузловой зоб, терапия ¹³¹I

The study included 103 patients with toxic goiter, among whom 75 patients were diagnosed as having Graves' disease (GD) and 28 had thyroid functional autonomy (FA) that was presented with toxic multinodular goiter in most cases. All the patients received ¹³¹I therapy, then they were followed up; the duration of the follow-up of the patients in whom euthyroidism was preserved at the moment this paper was being written was 18 [10; 28] months. The treatment of GD in 86.7% of the cases ended either with hypothyroidism (53.4%), recurrent thyrotoxicosis (33.3%), or with euthyroidism (13.3%). In FA, recurrent thyrotoxicosis developed statistically less frequently (10.7%; $p = 0.041$) and a euthyroid state was statistically more frequent (46.4%; $p < 0.001$). It was concluded that the optimal purpose of ¹³¹I therapy for GD was to destroy the thyroid gland and to achieve persistent hypothyroidism, but, in FA, to achieve either euthyroidism or hypothyroidism. The use the relatively low activities of ¹³¹I (on the basis of the estimated absorbed dose of 100–200 Gy) was demonstrated to be accompanied by a high (33.3%) risk for recurrent thyrotoxicosis. The volume of the thyroid gland is the major predictor of the late outcome of ¹³¹I therapy; but the high level of free T_4 after 1 month of ¹³¹I therapy and/or the necessity of temporary use of thyrostatic therapy involve a high risk for recurrent thyrotoxicosis.

Key words: thyrotoxicosis, Graves' disease, multinodular goiter, ¹³¹I therapy

Терапия радиоактивным ¹³¹I на сегодняшний день в большинстве стран мира является наиболее часто используемым методом лечения токсического зоба [9]. Если в прошлом она воспринималась как метод лечения пациентов старше 45–50 лет, то в настоящее время в большинстве стран какие-либо возрастные ограничения на ее использование сняты, поскольку было показано, что в любом возрасте, включая детский, терапия ¹³¹I является наиболее безопасным и экономически рациональным методом лечения [10]. Наряду с этим были получены важные данные о том, что именно в молодом возрасте вероятность рецидива тиреотоксикоза после курса тиреостатической терапии по поводу болезни Грейвса (БГ) наиболее высока [21]. К настоящему времени не опубликовано данных о том, что терапия ¹³¹I сопровождается снижением фертильности, общей заболеваемости раком или нарушениями развития потомства. Лучевая нагрузка на гонады при терапии ¹³¹I по поводу токсического зоба не превышает таковую при иригографии или пие-

лографии [10]. В нашей стране по ряду причин этот безопасный, эффективный и дешевый метод лечения в последние несколько десятилетий практически выпал из арсенала эндокринологов [1].

Целью лечения ¹³¹I является разрушение гиперфункционирующих тироцитов в таком объеме, который достаточен для ликвидации тиреотоксикоза и достижения стойкого эутиреоидного либо гипотиреоидного состояния. Объем щитовидной железы (ЩЖ) при этом дозозависимо уменьшается примерно на 50–60% на протяжении 1-го года, при этом наиболее быстро в течение первых 3 мес [16]; через 2 года после лечения какого-либо уменьшения размера ЩЖ, как правило, уже не происходит [17]. Целью нашей работы явились оценка отдаленного катамнеза пациентов с различными вариантами токсического зоба, которые получали терапию ¹³¹I, и разработка на основании полученных данных оптимальных дифференцированных принципов этого метода лечения.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование были включены 103 пациента, которых в 2000—2003 гг. госпитализировали или наблюдали амбулаторно в клинике эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова с диагнозом различных форм токсического зоба. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. В нозологической структуре токсического зоба доминировала БГ (диффузный токсический зоб), а различные варианты функциональной автономии (ФА) ЩЖ (узловой и многоузловой токсический зоб) встречались существенно реже (75 и 28 пациентов соответственно). Постановка нозологического диагноза базировалась на наличии или отсутствии эндокринной офтальмопатии и узловых образований в ЩЖ, а также на основании данных скintiграфии ЩЖ (характер распределения ^{99m}Tc) и повышения уровня антител к ЩЖ. Как следует из табл. 1, пациенты с БГ были существенно моложе пациентов с ФА ($T = 2129$; $p < 0,001$).

Всех обследованных направляли на терапию ^{131}I в отделение радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ РАМН (Обнинск), после чего проводили их динамическое наблюдение, подразумевающее оценку функции и размера ЩЖ. Перед назначением терапии ^{131}I большинство пациентов получали тиреостатическую терапию тиамазолом или пропилтиоурацилом, которую отменяли за 10—14 дней до госпитализации в радиологическую клинику. Исходы терапии ^{131}I трактовались следующим образом.

1. **Гипотиреоз:** у пациента через тот или иной промежуток времени после получения ^{131}I как минимум при двукратном исследовании с интервалом 3—4 мес определялось повышение уровня ТТГ.

2. **Рецидив тиреотоксикоза:** у пациента через 6—12 мес после терапии ^{131}I сохранялось подавление уровня ТТГ. Через 6 мес рецидив констатировали только при сохранении значительно выраженного тиреотоксикоза с многократным повышением уровня тиреоидных гормонов. Во всех случаях сохранения выраженного тиреотоксикоза после получения ^{131}I пациентам временно (2—3 мес) назначали тиреостатические препараты с целью ожидания максимального эффекта от проведенной терапии. Всех пациентов с рецидивом тиреотоксикоза направляли на повторную терапию ^{131}I , при этом результаты второго курса терапии ^{131}I , который в большинстве случаев заканчивался стойким гипотиреозом, в этой работе не анализируются.

3. **Эутиреоз:** у пациента на момент написания работы, но минимум на протяжении 8 мес после получения ^{131}I сохраняется нормальный уровень ТТГ и fT_4 . Длительность наблюдения пациентов, у которых после терапии произошла нормализация функции ЩЖ и у которых на момент написания работы диагностировался эутиреоз, составила от 8 до 36 мес: 18 [10; 28].

Указанные временные интервалы были выбраны в связи с тем, что, по мнению большинства авторов, подводить итоги терапии ^{131}I обычно принято примерно через полгода: сохранение тиреотоксикоза дольше этого срока, как правило, рассматривается как показание к повторному назначению ^{131}I [22].

Лабораторные методы. Уровень ТТГ (норма 0,4—4 мЕД/л), fT_4 (норма 11,5—23,2 пмоль/л) и fT_3 (норма 3,2—7,2 пмоль/л) оценивали иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulite" на автоматическом анализаторе ("Diagnostic Products Corporation", Лос-Анджелес, США).

Инструментальные методы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ проводили с помощью аппарата TOSBEE SSA-240A с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считали объем ЩЖ, превышающий 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин, рассчитанный по формуле J. Brunn (1981). Клинически значимыми узловыми образованиями считали таковые, превышающие 1 см в диаметре. При обнаружении таких узловых образований всем пациентам выполняли пункционную биопсию; ни у кого из включенных в исследование пациентов данных, указывающих на опухолевый процесс в ЩЖ, не получено. У пациентов с операциями на ЩЖ в анамнезе оценивали объем оставшейся ткани.

Терапия радиоактивным ^{131}I . Терапия ^{131}I подразумевала прием per os изотонического водного раствора натрия йодида ($\text{Na-}^{131}\text{I}$). $\text{Na-}^{131}\text{I}$ в изотоническом стерильном растворе производили в соответствии с ФС 42-001833979-02 в филиале ГНЦ РФ НИФХИ им. Л. Я. Карпова (Обнинск). Индивидуальное дозиметрическое планирование (расчет необходимой активности ^{131}I для формирования в ЩЖ желаемой поглощенной дозы) подразумевало радиометрические измерения в течение 4 сут после введения пациенту диагностической активности 600 кБк ^{131}I (первое через 4—6 ч, затем 1—2 раза в сутки); построение кривой накопления — выведения ^{131}I из ЩЖ; расчет активности ^{131}I , необходимой для получения поглощенной дозы в ЩЖ, назначенной врачом; после введения терапевтической активности ^{131}I у части пациентов в течение

Таблица 1

Общая характеристика наблюдавшихся пациентов ($n = 103$)

Заболевание	Число больных	Пол		Возраст, годы Мс [25; 75]	Операции на ЩЖ в анамнезе	Зоб		ЭОП
		м.	ж.			диффузный	узловой и многоузловой	
БГ	75	14	61	44 [38,5; 54,5]*	9 (12%)	59	16	25 (33,3%)
ФА	28	1	27	63,5 [54,8; 70]*	5 (17,9%)	1	27	—

Примечание. * — $T = 2129$; $p < 0,001$. ЭОП — эндокринная офтальмопатия.

3–4 сут проводили радиометрические измерения величины активности в ЩЖ и рассчитывали поглощенную дозу. Оценку активности в ЩЖ проводили на радиометре на базе многоканального анализатора, спектрометрического тракта типа "Вектор" с двумя усилителями и двумя коллимированными сцинтилляционными блоками детектирования, размещенными на штативе фирмы "Гамма" (Венгрия).

С учетом полученных данных при радиометрических измерениях с диагностической активностью расчет терапевтической активности ^{131}I для получения заданной поглощенной дозы в ЩЖ проводили по формуле

$$A = \frac{k \cdot \text{Vol.} \cdot D}{U \cdot t_{\text{эф}}},$$

где A — активность ^{131}I (в МБк); Vol. — объем ЩЖ (в мл); D — заданная поглощенная доза ^{131}I (в Гр); U — максимальный процент накопления ^{131}I через 24 ч; $t_{\text{эф}}$ — эффективный период полувыведения ^{131}I (в днях); k — коэффициент, зависящий от объема (массы) ЩЖ, варьирующий от 26,3 на 1 мл до 22,2 на 60 мл. Приведенный расчет основан на модернизированной формуле Quimby—Blomfield [5], которая в тех или иных модификациях используется с конца 40-х годов XX века по настоящее время [14, 20], в том числе и в СССР в 60–70-х годах [2].

Поглощенную дозу, которую определяли у части пациентов, рассчитывали по формуле

$$D = KA \frac{\int_0^t Y(t) dt}{M},$$

где $K = 4,05$ нормировочный коэффициент (в г·Гр/мКи); A — введенная активность ^{131}I (в мКи); $Y(t)$ — доля от введенной активности ^{131}I , находящегося в ЩЖ пациента в момент времени t (в отн. ед.); t — время терапевтического воздействия ^{131}I на ЩЖ (в ч); M — масса ЩЖ (в г). Интеграл вычисляли по экспериментальным точкам, измеренным в первые 4 сут, далее проводили экстраполяцию экспонентой. При расчетах учитывали следующие соотношения: 37 МБк = 1 мКи; 1 мл объема ЩЖ = 1 г массы ЩЖ [6].

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программы BIOSTATISTICA 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — "Практика", 1998). Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна—Уитни (показатель T), для сравнения относительных показателей — критерий χ^2 , для корреляционного анализа — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). С целью выявления прогностических факторов (предикторов) развития различных исходов лечения использовали логистический регрессионный анализ с расчетом регрессионных коэффициентов, статистики Вальда χ^2 , отношения шансов и индивидуальных показателей риска. Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me [25; 75] (Me — медиана; 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при

Таблица 2

Результаты терапии ^{131}I в зависимости от этиологии тиреотоксикоза

Заболевание	Число больных	Рецидив		Гипотиреоз		Эутиреоз	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
БГ	75	25	33,3 ¹	40	53,4 ²	10	13,3 ³
ФА	28	3	10,7 ¹	12	42,9 ²	13	46,4 ³

¹ $\chi^2 = 4,2$; $p = 0,041$.

² $\chi^2 = 0,53$; $p = 0,47$.

³ $\chi^2 = 11,04$; $p < 0,001$.

проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

1. Этиология тиреотоксикоза

Общие результаты лечения представлены в табл. 2 и на рис. 1. Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 2, результаты лечения, даже без учета информации о введенных активностях, поглощенных дозах и размере ЩЖ, кардинально различались при разной этиологии токсического зоба. Так, лечение БГ в 86,7% случаев заканчивалось либо гипотиреозом (53,4%), либо рецидивом тиреотоксикоза (33,3%) и лишь в 13,3% случаев — эутиреозом. Столь высокая доля рецидивов (33,3%) после лечения БГ, наиболее вероятно, связана с назначением относительно малых активностей ^{131}I , которые обсуждаются далее. При ФА развитие рецидива тиреотоксикоза происходило статистически значимо реже, а сохранение эутиреоидного состояния статистически значимо чаще, доля же пациентов с гипотиреозом в двух группах практически не различалась (около половины пациентов в каждой).

Указанные различия можно объяснить принципиально разным патогенезом тиреотоксикоза при БГ и ФА. В первом случае вследствие выработки стимулирующих антител к рецептору ТТГ происходит стимуляция практически всех тироцитов, гиперфункционирует вся ЩЖ и вся она захватывает ^{131}I . В результате, если пациенту вводят достаточную активность ^{131}I , происходит разрушение всей ЩЖ, ес-

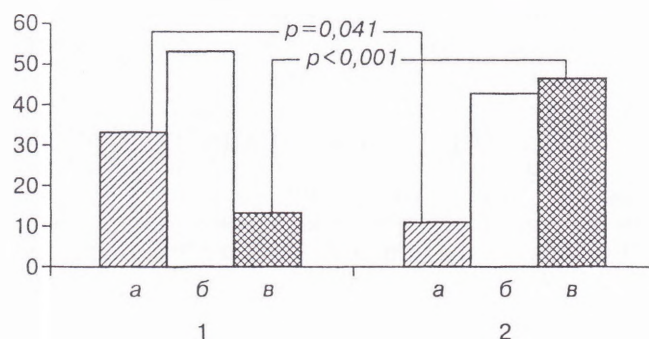


Рис. 1. Результаты терапии ^{131}I в зависимости от этиологии тиреотоксикоза.

По оси ординат — количество пациентов (в %). 1 — БГ; 2 — ФА а — рецидив; б — гипотиреоз; в — эутиреоз.

ли же разрушается не подавляющее большинство тироцитов, оставшиеся продолжают стимулироваться циркулирующими антителами, в результате чего развивается рецидив тиреотоксикоза. Промежуточная ситуация (эутиреоз) развивается относительно редко (13%), при этом по мере дальнейшего наблюдения пациентов эта доля будет закономерно уменьшаться. Было показано, что вероятность развития гипотиреоза в отдаленном периоде, через многие годы, незначительно зависит от введенной активности изотопа и составляет не менее 2–3% пациентов в год и через 10 лет после лечения гипотиреоз выявляется не менее чем у 50% пациентов, получавших малые дозы ^{131}I [8, 9]. Таким образом, в связи с тем что назначение малых активностей при БГ сопровождается высокой вероятностью рецидива тиреотоксикоза, а назначение средних активностей рано или поздно заканчивается либо рецидивом, либо отдаленным гипотиреозом, при этом такие пациенты требуют достаточно пристального наблюдения, а иногда периодического назначения тиреостатиков, большинство специалистов склоняются к тому, что наиболее рациональным при БГ является назначение относительно больших аблативных активностей ^{131}I , которые быстро приводят к развитию необратимого гипотиреоза [7–9, 11, 22]. Практически все авторы подчеркивают, что расчет терапевтической активности ^{131}I , который бы на 100% гарантировал стойкий эутиреоз при БГ, равно как и при ФА, в настоящее время практически невозможен [9]. С другой стороны, полное разрушение ЩЖ, гарантированно исключающее возможность рецидива тиреотоксикоза, может быть достигнуто путем назначения одного или нескольких курсов ^{131}I у всех без исключения пациентов с токсическим зобом [9].

При ФА гиперфункционирует не вся ЩЖ, а отдельные автономные ("горячие") ареолы, которые очень часто не совпадают с имеющимися у пациентов узловыми образованиями. В результате ^{131}I захватывается преимущественно автономными участками, которые и разрушаются [4]. Нормальная же ткань ЩЖ после разрушения автономной растормаживается и начинает функционировать, за счет чего у пациента можно с достаточно большой долей вероятности (46,4%) ожидать сохранения эутиреоза. Так, по данным многолетнего исследования (медиана периода наблюдения 6 лет; 130 пациентов), риск развития гипотиреоза после терапии ^{131}I при многоузловом токсическом зобе через 5 лет составил всего 14% [17]. Это еще один аргумент в пользу того, что терапия ^{131}I при ФА является лечением выбора, поскольку при введении ^{131}I потенциально возможно селективное разрушение автономной ткани ЩЖ, чего никогда нельзя сделать при хирургической операции, в связи с чем последняя при многоузловом токсическом зобе в подавляющем большинстве случаев должна подразумевать тиреоидэктомию.

2. Другие предикторы отдаленного результата лечения

Несмотря на то что ^{131}I в лечении токсического зоба используется начиная с 40-х годов XX века, до

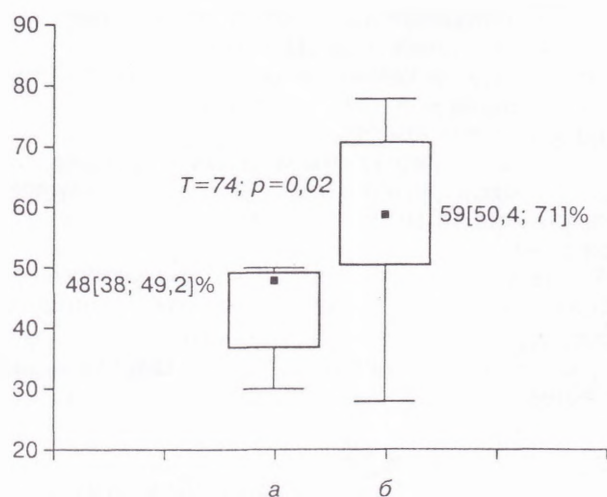
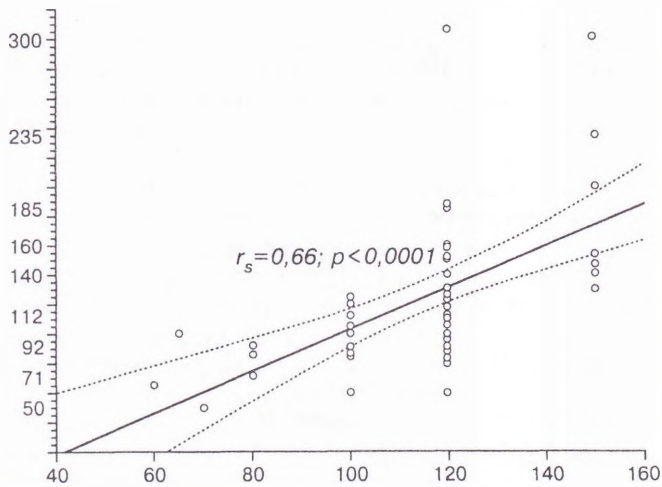


Рис. 2. Динамика объема ЩЖ (в % от исходного) после терапии ^{131}I у пациентов с ФА (а) и БГ (б).

сих пор отсутствует единое мнение о расчете терапевтической активности. Подходы варьируют от попытки сохранения эутиреоза дробным назначением малых активностей (от 80 МБк) [13] до назначения различных фиксированных активностей (400, 600, 800 МБк), гарантирующих достижение гипотиреоза [12, 15], и расчета активности с помощью различных формул, учитывающих размер ЩЖ, захват йода и период полувыведения йода из ЩЖ. Достоинством расчетных методов является учет размера ЩЖ, а также степень захвата изотопа, что теоретически может увеличить вероятность благоприятного исхода. Кроме того, оценка захвата ^{131}I перед его назначением, которая в случае назначения фиксированных активностей иногда вообще не проводится, позволяет выделить пациентов с очень низким захватом или, наоборот, с очень коротким периодом выведения ^{131}I из ЩЖ, что позволит прогнозировать плохие результаты лечения, а иногда отсутствие необходимости в нем (например, при деструктивных тиреоидитах).

При оценке влияния различных факторов на исход терапии (объем ЩЖ, терапевтическая активность ^{131}I , расчетная и поглощенная дозы ^{131}I) в нашем исследовании в качестве неблагоприятного исхода в соответствии с описанными выше принципами рассматривали рецидив тиреотоксикоза, а в качестве благоприятного — стойкий гипотиреоз и эутиреоз. В силу существенных различий результатов лечения в зависимости от нозологии (БГ, ФА) пациентов с этими заболеваниями рассматривали отдельно.

2.1. Объем ЩЖ. В группе пациентов с БГ исходный объем ЩЖ составил 26,2 мл [19; 36,9] (от 7 до 91 мл). После первого курса терапии ^{131}I произошло его уменьшение на 59% [50,4; 71] и в итоге он составил 13 мл [9,7; 15,8]. Большой объем ЩЖ при БГ оказался фактором риска рецидива БГ после терапии ^{131}I . У пациентов с благоприятным исходом терапии (24 мл [17,4; 31,9]) исходный объем ЩЖ оказался статистически значимо ($T=1161,5$; $p=0,018$) меньше, чем у пациентов, у которых в дальнейшем развился тиреотоксикоз (33 мл [22;

Рис. 3. Взаимосвязь расчетной и поглощенной дозы ^{131}I .

По оси ординат — поглощенная доза (в Гр); по оси абсцисс — расчетная доза (в Гр).

46]. По данным заключительных расчетов, объем ЩЖ при БГ из всех дозиметрических показателей закономерно коррелировал только с введенной терапевтической активностью ^{131}I ($r_s = 0,81$; $p < 0,0001$).

Похожие закономерности были выявлены и для пациентов с ФА: исходный объем ЩЖ был статистически значимо больше у пациентов с рецидивом тиреотоксикоза ($T = 74$; $p = 0,02$), хотя, как указывалось, рецидив произошел только у 3 из 28 пациентов. Интересно заметить, что динамика уменьшения объема ЩЖ, которую оценивали через 6–12 мес после терапии ^{131}I , у пациентов с ФА (48% [38; 49,2]) оказалась значимо ($T = 50$; $p = 0,02$) меньшей, чем при БГ (рис. 2). Эти данные встраиваются в высказанную выше концепцию, в соответствии с которой при ФА происходит более избирательное разрушение отдельных автономных фрагментов ЩЖ, а при БГ — практически всей ЩЖ.

2.2. Терапевтическая активность, расчетная и реальная поглощенная доза и эффективный период полувыведения ^{131}I . В первую очередь необходимо оценить, насколько расчетная (желаемая) поглощенная доза ^{131}I соответствовала реальной поглощенной при расчете терапевтической активности по приведенной выше формуле. Поглощенная доза была определена у 59 пациентов, и она сильно положительно и статистически значимо коррелировала с расчетной ($r_s = 0,66$; $p < 0,0001$) (рис. 3). Таким образом, использование приведенных расчетов терапевтической активности вполне адекватно

Таблица 3

Результаты логистического регрессионного анализа влияния дозиметрических показателей на отдаленный прогноз терапии ^{131}I (для всей модели $\chi^2 = 11,6$; $p = 0,008$)

Показатель	Терапевтическая активность	Расчетная доза	Объем ЩЖ	Поглощенная доза	t_{eff}
Отношение шансов (odds ratio)	0,93	1,01	1,07	0,98	1,0

Таблица 4

Влияние назначаемой терапевтической активности на отдаленный прогноз лечения пациентов с токсическим зобом

Активность, мКи	Рецидив		Гипотиреоз		Эутиреоз	
	БГ	ФА	БГ	ФА	БГ	ФА
< 5	5 (20)	1 (7,7)	13	5	7	7
5–10	14 (40)	2 (22,2)	19	4	2	3
> 10	6 (40)	—	8	2	1	4

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: в скобках — процент.

с радиологических и дозиметрических позиций, в связи с чем это делается во многих центрах [14, 20]. Более серьезный вопрос заключается в том, имеют ли эти расчеты какое-то клиническое значение, т. е. отражаются ли на отдаленном прогнозе. Многие недавние исследования продемонстрировали отсутствие преимуществ расчетных подходов перед назначением стандартных активностей в плане исходов лечения, особенно с учетом того, что дозиметрические методы обходятся существенно дороже [7, 12]. В связи с этим дозиметрические методики продолжают использоваться все меньше, и многие эндокринологи, особенно в США и Великобритании, применяют достаточно простой подход, назначая 200, 400, 600 или 800 МБк в зависимости от размера зоба, осложнений тиреотоксикоза (мерцание предсердий, сердечно-сосудистая патология) и прочих приводящих факторов [3, 8, 11, 22].

Для оценки влияния различных дозиметрических показателей на отдаленный прогноз был использован ряд методов. Результаты логистического регрессионного анализа представлены в табл. 3. Как следует из приведенных данных, практически ни один из этих показателей не оказывал существенного влияния на исход лечения, поскольку отношение шансов благоприятного исхода (гипотиреоз, эутиреоз) существенно не превышало единицу.

Использованная терапевтическая активность варьировала от 1 до 42,8 мКи, составив в общей выборке 5,5 мКи [4,0; 9,05] (табл. 4). В целом с позиции зарубежных центров, использующих назначение стандартных активностей (5, 10, 15, 20 мКи), наши пациенты в основном получили относительно небольшие активности. Как следует из данных, приведенных в табл. 4, назначаемая активность ^{131}I при расчете поглощенной дозы в ЩЖ 100–150 Гр не оказывала существенного влияния на результат

Таблица 5

Влияние расчетной поглощенной дозы ^{131}I в ЩЖ на отдаленный прогноз лечения пациентов с токсическим зобом

Доза, Гр	Рецидив		Гипотиреоз		Эутиреоз	
	БГ	ФА	БГ	ФА	БГ	ФА
≤ 100	4 (19)	2 (28,5)	13	2	4	3
120	16 (39)	0	20	5	4	5
150 и 200*	5 (38,5)	1 (9,1)	6	5	2	5

Примечание. * — с учетом 200 Гр расчетной поглощенной дозы лечение получили только 2 пациента с БГ и 2 пациента с ФА.

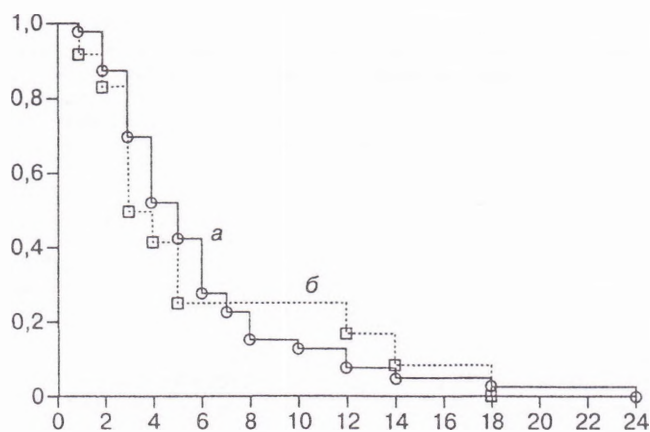


Рис. 4. Кривые Каплана—Майера риска развития гипотиреоза после терапии ^{131}I у пациентов с токсическим зобом.

По оси ординат — риск развития гипотиреоза; по оси абсцисс — время после терапии ^{131}I (в мес). а — БГ; б — ФА.

лечения. На это указывают и данные, полученные другими авторами, которые тем самым аргументируют целесообразность расчетных методов, которые позволяют для многих пациентов уменьшить лучевую нагрузку на организм [13].

При вычислении терапевтической активности исходили из различных поглощенных доз ^{131}I в ЩЖ. Последние варьировали от 50 до 200 Гр, составив в целом по группе 120 Гр [100; 120]. По меркам большинства зарубежных клиник, эти дозы опять же можно охарактеризовать как относительно маленькие, поскольку обычно рекомендуемая расчетная поглощенная доза при БГ составляет порядка 300 Гр, а при ФА — порядка 400 Гр [19]. Судя по всему, именно этим определяется высокая доля рецидивов БГ среди наблюдавшихся нами пациентов. Статистически значимой зависимости исходов терапии от расчетной поглощенной дозы также не выявлено. Видимо, это объясняется тем, что большая часть пациентов получали лечение с расчетом на 100, 120 и 150 Гр, а на этом достаточно узком интервале малых

доз (100—200 Гр; табл. 5) существенные различия в исходах лечения еще не проявились. Совершенно очевидно, что дальнейшее увеличение поглощенной дозы ^{131}I будет сопровождаться большей вероятностью развития гипотиреоза, т. е. благоприятного результата лечения в случае БГ.

Таким образом, двумя основными факторами, которые предопределили отдаленный прогноз терапии ^{131}I , явились этиология токсического зоба (БГ, ФА) и объем ЩЖ. При условии расчета терапевтической активности исходя из примерно одинаковых доз ^{131}I такой результат был вполне прогнозируем. Похожие данные были получены и рядом других авторов [12]. Так, в проспективном исследовании Н. Peters и соавт. [18], в котором сравнивали результаты лечения ^{131}I с использованием расчетного метода и назначения стандартных активностей, было показано, что в том и другом случае основным фактором, предопределяющим прогноз, явился объем ЩЖ. Таким образом, если основной детерминантой исхода терапии ^{131}I является объем ЩЖ, можно считать вполне оправданным эмпирический подход выбора терапевтической активности, базирующийся на степени увеличения ЩЖ, который используется во многих центрах: 5 мКи при маленьком зобе, 10 мКи при умеренном увеличении ЩЖ и 15 мКи и более при зобе значительного размера [22].

3. Наблюдение после терапии ^{131}I

3.1. Скорость развития гипотиреоза. Как указывалось в табл. 2, гипотиреоз в результате терапии ^{131}I развился у 52 (50,5%) из 103 пациентов, при этом у 40 (53,4%) пациентов с БГ и 12 (42,9%) — с ФА. При БГ гипотиреоз развился через 5 мес [3; 7], при ФА — через 3,5 мес [3; 6,8], т. е. примерно в одно и то же время (рис. 4). Скорость достижения гипотиреоза статистически значимо положительно коррелировала с уровнем fT_4 через 1 мес после терапии ^{131}I как при БГ ($r_s = 0,34$; $p = 0,034$), так и

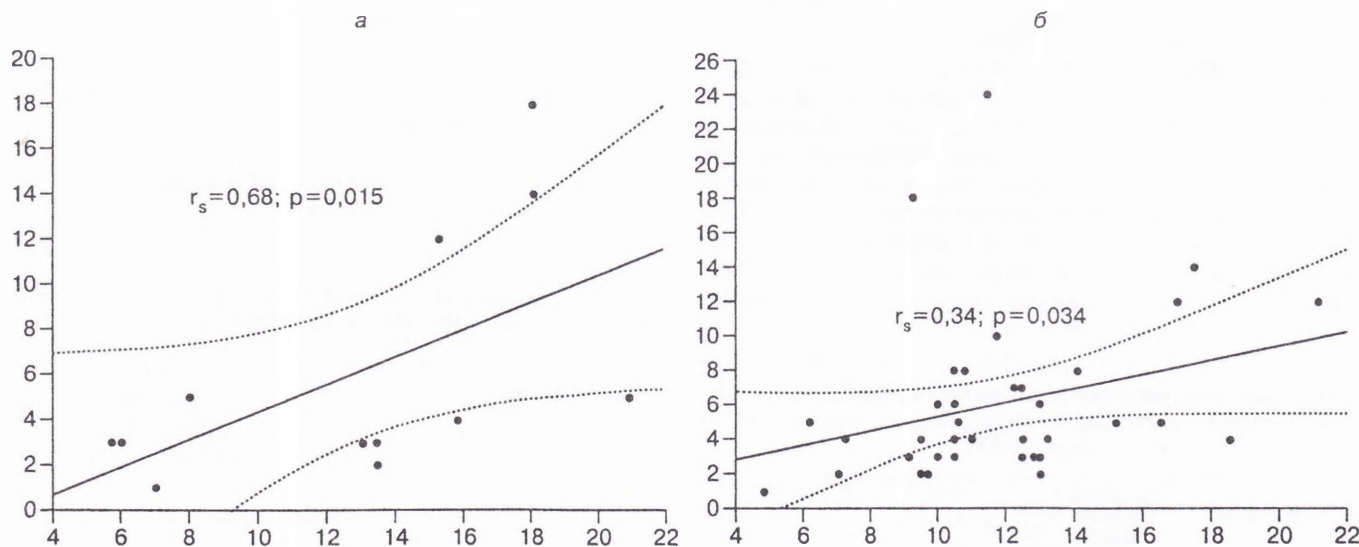


Рис. 5. Зависимость времени наступления гипотиреоза от уровня fT_4 через 1 мес после назначения терапии ^{131}I .

а — ФА ($n = 12$); б — БГ ($n = 40$). По осям ординат — месяцы после терапии ^{131}I ; по осям абсцисс — уровень fT_4 (в пмоль/л).

Таблица 6

Исходы лечения при разных уровнях fT_4 через 1 мес после получения ^{131}I

Уровень fT_4	БГ		ФА	
	гипотиреоз или эутиреоз	рецидив	гипотиреоз или эутиреоз	рецидив
Снижен или в норме	39 (83,0)	8 (17,0) ¹	21 (95,5)	1 (4,5)
Повышен	11 (39,3)	17 (60,7) ¹	4 (66,7)	2 (33,3)

$$^1\chi^2 = 13,2; p < 0,0001.$$

при ФА ($r_s = 0,68$; $p = 0,015$) (рис. 5), при этом в последнем случае существенно сильнее. Связи скорости достижения гипотиреоза и каких-либо дозиметрических показателей (дозы, активность, $t_{эф}$), а также исходного объема ЩЖ не выявлено.

3.2. Время нормализации уровня T_4 как прогностический фактор. Сразу после получения ^{131}I практически никто из пациентов как минимум на протяжении 1-го месяца после лечения не получал тиреостатической терапии, через 1 мес у всех пациентов оценивали уровень fT_4 . Уровень ТТГ на этот момент был снижен у всех пациентов, поскольку они поступали на терапию ^{131}I в состоянии как минимум субклинического тиреотоксикоза. В табл. 6 представлены результаты определения уровня fT_4 и их влияние на отдаленный прогноз терапии. Среди пациентов с БГ, у которых через 1 мес был повышен уровень T_4 , рецидив развился в 60,7% случаев, тогда как у пациентов с нормальным или даже сниженным уровнем T_4 это произошло только в 17% случаев ($\chi^2 = 13,2$; $p < 0,0001$). Эти данные, а также данные о корреляции уровня fT_4 через 1 мес после терапии со скоростью развития гипотиреоза (см. рис. 5) позволяют сделать вывод о том, что этот показатель является хорошим маркером отдаленного прогноза лечения.

3.3. Назначение тиреостатических препаратов после терапии ^{131}I . Основанием для временного назначения тиреостатических препаратов являлось развитие выраженного тиреотоксикоза и существенное повышение уровня fT_4 . Это понадобилось в 29 (28,2%) случаях: в 22 (29,3%) случаях при БГ и в 7 (25%) — при ФА. Обычно тиреостатики (как правило, тиамазол) назначали на 2–3 мес, после чего отменяли, а еще через 2–3 мес оценивали функцию ЩЖ. Необходимость назначения тиреостатиков явилась существенным фактором риска того, что у пациента разовьется рецидив. Так, он развился у 20 (90,9%) из 22 пациентов с БГ, которым понадобилось назначение тиреостатиков. В меньшей степени это справедливо для пациентов с ФА — среди 7 пациентов, которым назначали временную тиреостатическую терапию, рецидив тиреотоксикоза развился только у 2.

3.4. Транзиторный гипотиреоз. Хорошо известно, что гипотиреоз, развившийся в первые месяцы после терапии ^{131}I , может носить транзиторный характер и в дальнейшем у пациента может развиться даже рецидив тиреотоксикоза. Обычно считается,

что гипотиреоз, сохраняющийся или развившийся через 6 мес после назначения ^{131}I , как правило, является стойким [22]. Среди 103 наблюдавшихся пациентов транзиторный гипотиреоз диагностировали у 5 (4,9%). Речь шла о 4 пациентах с БГ и 1 — с ФА. В дальнейшем у 2 из 4 пациентов с БГ произошел рецидив тиреотоксикоза, потребовавший повторного направления на терапию ^{131}I , а у 2 на момент окончания исследования сохранялось эутиреоидное состояние. У пациентки с ФА также сохранялся эутиреоз.

Выводы

1. Оптимальной целью терапии ^{131}I при БГ является разрушение ЩЖ и достижение стойкого гипотиреоза, вероятность развития которого при расчете терапевтической активности с учетом эффективного периода полувыведения и расчетной поглощенной дозы 100–200 Гр в ЩЖ составляет 53,4%.

2. Назначение при БГ относительно малых активностей ^{131}I (исходя из расчетной поглощенной дозы 100–200 Гр) сопровождается высоким (33,3%) риском рецидива тиреотоксикоза, при том что более или менее стойкое эутиреоидное состояние сохраняется всего у 13,3% пациентов.

3. В качестве цели терапии ^{131}I при ФА ЩЖ (узловой и многоузловой токсический зоб) может рассматриваться достижение либо стойкого эутиреоидного состояния, которое после назначения активностей, исходя из расчетной поглощенной дозы в 100–200 Гр, достигается у 46,4%, либо стойкого гипотиреоза, развивающегося у 42,9% пациентов.

4. Основным прогностическим фактором, определяющим отдаленный прогноз терапии ^{131}I , является объем ЩЖ.

5. Высокий уровень свободного T_4 через 1 мес после назначения ^{131}I и/или необходимость временного назначения пациенту тиреостатической терапии сопряжены с высоким риском рецидива тиреотоксикоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Мельниченко Г. А., Петунина Н. А., Федак И. Р. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 1. — С. 28–31.
2. Клячко В. Р. Актуальные вопросы консервативного лечения токсического зоба. — М., 1965.
3. Alexander E. K., Larsen P. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 1073–1077.
4. Allahabadia A., Daykin J., Sheppard M. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 3611–3617.
5. Blomfield G. W., Eckert H., Fisher M. et al. // Br. Med. J. — 1959. — Vol. 30. — P. 63–74.
6. Brown M. C., Spencer R. // Acta Radiol. Oncol. — 1978. — Vol. 17. — P. 337–341.
7. Catargi B., Leprat F., Guyot M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 141. — P. 117–121.
8. Farrar J. J., Toft A. D. // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 35. — P. 207–212.
9. Franklyn J. A. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1731–1738.
10. Graham G. D., Burman K. D. // Ann. Intern. Med. — 1986. — Vol. 105. — P. 900–905.
11. Hedley A. J., Lazarus J. H., McGhee S. M. et al. // J. Roy. Coll. Physicians. Lond. — 1992. — Vol. 26. — P. 348–351.
12. Jarlov A. E., Hegedus L., Kristensen L. O. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 325–329.

13. Lowdell C. P., Dobbs H. J., Spathis G. S. et al. // J. Roy. Soc. Med. — 1985. — Vol. 78. — P. 197–202.
14. Muller B., Bares R., Bull U. // Nuklearmedizin. — 1991. — Bd 30. — S. 71–76.
15. Nordyke R. A., Gilbert J. // J. Nucl. Med. — 1991. — Vol. 32. — P. 411–416.
16. Nygaard B., Hegedus L., Gervil M. et al. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 238. — P. 491–497.
17. Nygaard B., Hegedus L., Ulriksen P. et al. // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 1364–1368.
18. Peters H., Fischer C., Bogner U. et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 25. — P. 186–193.
19. Pfannenstiel P., Hotze L.-A., Saller B. Schilddrüsenerkrankheiten: Diagnose und Therapie. — Berlin, 1999.
20. Reinartz P., Sabri O., Jimmy M. et al. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 713–717.
21. Vitti P., Rago T., Chiovato L. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 369–375.
22. Weetman A. P. // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1236–1248.

Поступила 09.01.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-006.5-076.5

Е. Н. Гринева, Т. В. Малахова, Е. В. Горюшкина

РОЛЬ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра факультетской терапии Центра эндокринологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

В работе проанализированы результаты тонкоигловой аспирационной биопсии (ТАБ), выполненной 1155 больным с узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ). Цель работы — оценить эффективность ТАБ в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ и выявлении среди них рака. Выполнено проспективное открытое неконтролируемое исследование.

По данным ТАБ доброкачественные изменения были выявлены у 808 (69,96%), злокачественные — у 49 (4,2%), подозрительные на злокачественные изменения — у 148 (12,8%) больных.

Данные ТАБ сопоставили с результатами гистологического исследования у прооперированных больных (333 человека). Чувствительность, специфичность и другие показатели эффективности ТАБ рассчитали с учетом и без учета группы изменений, подозрительных на злокачественные. В результате чувствительность ТАБ составила 93,9%, специфичность — 97,5%, диагностическая точность — 96,5%, прогностическое значение в отношении наличия рака — 93,9%, прогностическое значение в отношении отсутствия рака — 97,5%. Наличие группы изменений, подозрительных на злокачественные, существенно уменьшало эффективность ТАБ. Специфичность ТАБ в выявлении рака ЩЖ, определенная с учетом этой группы, составила 52,5%, прогностическое значение в отношении наличия рака — 39,8%, а диагностическая точность — 63,2%. Чувствительность (93,9%) и прогностическое значение ТАБ в отношении отсутствия рака (97,5%) существенно не изменились.

Другой недостаток ТАБ — наличие довольно большого количества нерепрезентативных аспиратов (13,0%), большая часть которых (74,7%) представлена "содержимым кисты". При гистологическом исследовании у 6 этих больных был обнаружен рак ЩЖ. В связи с высокой встречаемостью рака в кистозных узлах (16,2%) вполне оправдана хирургическая операция в случае повторного накопления содержимого кистозным узлом.

Ключевые слова: узловые образования щитовидной железы, тонкоигловая аспирационная биопсия, рак щитовидной железы, узловой зоб, киста щитовидной железы

The paper analyzes the results of thin-needle aspiration biopsy (TNAB) performed in 1155 patients with thyroid nodules. The purpose of the paper was to evaluate the efficiency of TNAB in the differential diagnosis of thyroid nodules and in the detection of carcinoma among them. A prospective open uncontrolled study was conducted.

According to the data of TNAB, benign, malignant, and suspected malignant masses were found in 808 (69.96%), 49 (4.2%), and 148 (12.8%) patients, respectively.

The data of TNAB were compared with the histological findings in 333 patients undergoing surgery. The sensitivity, specificity, and other indices of the efficiency of TNAB were calculated by and without taking into account a group of suspected malignant changes. The sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy were 93.9, 97.5, and 96.5%, respectively; the prognostic values as for the presence and absence of cancer were 93.8 and 97.5%, respectively. The presence of a group of suspected malignant changes substantially lowered the efficiency of TNAB. The specificity of TNAB in detecting thyroid cancer, assessed by taking into account this group was 52.5%; the prognostic value as to the presence of cancer was 39.8%. The diagnostic accuracy (63.2%), sensitivity (93.9%), and the prognostic value of TNAB in relation to the absence of cancer (97.5%) substantially unchanged.

The presence of a rather large number of unrepresentative aspirates (13.0%), the bulk (74.7%) of which is presented by the contents of a cyst is another disadvantage of TNAB. A histological study revealed thyroid cancer in 6 out of these patients. The high (62%) incidence of cancer in the cystic nodes reasonably warrants the use of surgery in case of the repeated accumulation of the contents with a cystic node.

Key words: thyroid nodules, thin-needle aspiration biopsy, thyroid cancer, nodular goiter, thyroid cyst

Дифференциальная диагностика узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) (узловой зоба) до сих пор представляет определенные трудности. Узлом ЩЖ может проявляться любое ее заболевание, в том числе злокачественные опухоли. Отличить злокачественный узел ЩЖ от доброкачественного довольно сложно. К основным методам диагностики узловых образований ЩЖ относят скинтиграфию, ультразвуковое исследование

(УЗИ) и тонкоигловую аспирационную биопсию (ТАБ) ЩЖ. Из перечисленных выше методов именно ТАБ признается большинством авторов в качестве основного метода дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ, выявления среди них рака и отбора больных для оперативного вмешательства [2, 4, 5, 14, 24, 26]. Однако при несомненных преимуществах ТАБ имеет некоторые недостатки, существенно ограничивающие ее воз-