

♦ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-008.1-02:616-073.755.4

А. В. Егоров, Н. Ю. Свириденко, Н. М. Платонова

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В последнее десятилетие с диагностической целью широко применяют йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты. Абсолютное количество йода, вводимого при этом, в 200 000 — 350 000 раз превышает суточную потребность в элементе. В течение жизни человек потребляет всего около 3—5 г йода, в то время как при проведении коронарной ангиографии доза вводимого парентерально йода составляет около 25—52 г. В связи с этим при проведении диагностических исследований с использованием рентгеноконтрастных препаратов следует принимать во внимание возможность развития йодиндуцированных состояний, особенно у лиц старшей возрастной группы, среди которых распространенность тиреоидной патологии особенно высока. Наличие автономных образований в щитовидной железе (ЩЖ), часто нераспознанных, может привести к развитию йодиндуцированного тиреотоксикоза (ЙИТ) после введения фармакологических доз йода, что в свою очередь может вызвать ухудшение течения ИБС и развитие аритмических осложнений.

В литературе продолжает обсуждаться вопрос о необходимости введения скрининга на выявление функциональных нарушений ЩЖ и проведения УЗИ ЩЖ до введения йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов. Спорным остается вопрос о необходимости профилактического лечения тиреостатическими препаратами лиц, составляющих группу риска по развитию ЙИТ.

Рентгеноконтрастные средства (РКС), применяемые при ангиокардиографии

Наибольшее количество РКС вводят в организм при проведении коронаровентрикулографии, а также баллонной ангиопластики и стентирования. Частота проведения этих диагностических и лечебных процедур увеличивается год от года.

РКС начали использовать практически сразу после открытия В. К. Рентгеном X-лучей. За всю историю развития РКС в качестве контрастных атомов были изучены многие химические элементы, в частности висмут, барий, тантал, стронций, йод, бром, фтор и др. Из них оптимальными оказались соединения йода и бария. Йод является универсальным компонентом РКС благодаря сочетанию следующих свойств: высокой плотности, относительно низкой токсичности, прочного ковалентного связывания с ароматическими кольцами, что позволяет получать стабильные соединения (в растворах РКС присутствует не более 0,1% свободного йода или йодидов) [2].

Впервые в 1929 г. R. dos Santos и соавт. использовали РКС для контрастирования артериальной системы. Прижизненная ангиография стала диагностической процедурой.

Отечественная химико-фармацевтическая промышленность выпускает 2 современных трийодированных РКС — триомбраст и йодамид. Применяют их для ангиокардиографии, аортографии, артериографии, селективной ангиографии.

Новым этапом в ангиографии является введение в практику неионогенных, т. е. не диссоциирующих в водных растворах РКС. Эти РКС (метризамид, йопамидол, йогексол), помимо миеловентрикулографии, применяют для периферической ангиографии и селективной коронарографии. Согласно сообщением, представленным на 15-м Международном конгрессе радиологов в 1981 г. в Брюсселе, который был посвящен неионным контрастным средствам, и результатам многих последующих исследований, неионогенные препараты по сравнению с ионными имеют ряд преимуществ: меньшую (в 3—5 раз) токсичность, менее выраженное влияние на деформационные свойства эритроцитов и АД в легких, чем обусловлено снижение риска развития отека легких, менее выраженный (в 15 раз) ва-

зодилатационный эффект, более низкий осмотический диурез, менее выраженное снижение сократительной силы миокарда при коронарной ангиографии. В настоящее время признано, что неионные РКС типа йопамидола, йопромида и йогексола дают радиологам наилучшие гарантии в отношении как безопасности, так и эффективности диагностики при проведении ангиографии и урографии. Несмотря на более высокую стоимость неионных РКС, применение их экономически выгодно, так как они менее токсичны и вызывают в 50 раз меньше летальных исходов [1].

Фармакокинетика йодсодержащих РКС для внутрисосудистого введения

Особенностью фармакокинетики ангиографических средств является высокая скорость их экскреции из организма почками при условии нормального функционирования мочевыделительной системы. Это в первую очередь объясняется низким связыванием этих веществ с транспортными белками крови. Одними из первых распределение трийодированных РКС после однократного внутривенного введения изучили Е. McChesney и J. Norpe (1957). Они наблюдали за изменением содержания препарата в тканях и органах кошек и его выделением с мочой через 0,5, 1, 3 и 5 ч. В порядке убывания величины этого показателя ткани можно расположить следующим образом: кровь (11%), скелетная мускулатура (9%), печень (7%), почки (2,5%). Приведенный характер распределения соответствует 30-й минуте наблюдения. В мочу за указанное время поступает около 40% вещества.

С целью выяснения возможной роли непосредственного взаимодействия молекул рентгеноконтрастных препаратов с ЩЖ была изучена кинетика поглощения меченных радиоактивным йодом РКС этой тканью [2]. Результаты исследования показали интенсивное включение радиоактивного йода в ЩЖ после введения меченного триомбраста. И хотя общее количество связанного препарата было незначительным (ко 2-му часу исследования доля поглощенного радиоактивного йода составляла 0,5% от введенной дозы) из-за малого размера самой железы (около 0,01% от массы тела), удельная радиоактивность (или концентрация в ткани) была высокой. Со временем она не уменьшалась, как в других тканях, а возрастала. Интересно отметить, что в первые 5 мин удельная радиоактивность ЩЖ соответствовала концентрации РКС в крови и только через 0,5 ч начиналась фаза интенсивного поглощения радиоактивного йода. Это приводило к возрастанию концентрации последнего в ЩЖ, которая ко 2-му часу исследования превышала его концентрацию в плазме почти в 50 раз.

Метаболизм йодсодержащих РКС

Результаты исследования метаболизма йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов в организме животных и человека позволяют выделить 3 пути их биотрансформации: конъюгацию, расщепление боковых цепей, дейодирование.

Среди путей метаболизма РКС особый интерес представляет их дейодирование. Именно дейодирование может быть одной из причин длительной блокады йодпоглотительной функции ЩЖ. Печень и периферические ткани млекопитающих содержат дейодиназы, которые могут дейодировать РКС [2] подобно тироксину [3, 10, 16, 23].

Вывод о возможности дейодирования РКС подтвержден в работе М. Kelly и соавт. (1981), в которой с помощью потенциометрического титрования и йодселективных электродов показа-

но выделение йодидов с мочой у кроликов и человека после внутривенного введения им 3 ионных (метризоат, диатризоат и йодоталамат) и 3 неионных (метризамид, йопамидол и С29) препаратов. Экскреция йодидов с мочой увеличивалась при повышении дозы этих контрастных веществ. Если учесть, что внеклеточный пул йодидов у человека составляет около 1 мг, то отщепление лишь 1% йода, входящего в состав РКС, может привести к возрастанию этого уровня в 100—200 раз. Такая йодная нагрузка влияет на обмен йода в организме, изменяя метаболизм тиреоидных гормонов, и является причиной подавления функции ЩЖ. Не исключено также, что отщепивший от РКС йод может связываться с белковыми структурами в печени или почках, меняя их функции. Однако до настоящего времени механизм дейодирования и зависимость его интенсивности от функционального состояния печени и почек, т. е. органов, ответственных за выделение РКС из организма, слабо изучены. До сих пор не выяснено, какие биологические катализаторы ответственны за отщепление йода от молекул РКС и от каких факторов зависит путь их биотрансформации.

Механизм воздействия йодсодержащих РКС на функцию ЩЖ

Одним из побочных эффектов РКС является изменение функции ЩЖ. Хотя прошла уже почти четверть века с момента обнаружения у РКС данного эффекта, достаточно полного ответа на вопрос, почему так быстро и на такой продолжительный период блокируется функция ЩЖ, до настоящего времени не получено. Эффект РКС отличается от действия неорганического йода. РКС частично подавляет поглощение йода ЩЖ, в то время как натрия йодид в течение первых 5 сут полностью блокирует поступление радиоактивного йода в ЩЖ. Другим важным отличием РКС от натрия йодида является то, что тиреостатический эффект РКС отмечается и через 30—50 дней после введения препаратов, в то время как даже самые высокие дозы натрия йодида (850 мг/кг) угнетают функцию ЩЖ в течение 10—14 дней [2]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что действие РКС на ЩЖ значительно сложнее, чем действие натрия йодида, и его механизм не может быть объяснен только процессом дейодирования. Кроме влияния на йодпоглощающую функцию ЩЖ, РКС могут влиять на секрецию тиреоидных гормонов, их транспорт системой крови и взаимодействие с клетками-мишенями. У лиц с нормальной функцией ЩЖ РКС снижают концентрацию в сыворотке трийодтиронина (T_3), увеличивают уровень реверсивного T_3 . Эти изменения сопровождаются подавлением активности 5'-дейодиназы и снижением превращения тироксина (T_4) в T_3 . Отдаленные эффекты РКС зарегистрировали H. Brenel и соавт. У больных без патологии ЩЖ через 6 нед после введения РКС наблюдалось увеличение концентрации T_3 в сыворотке, снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и уменьшение его секреции, стимулированной тиролиберином. Эти реакции сохранялись в течение 6 мес. Важно подчеркнуть, что, согласно наблюдениям авторов, влияние РКС на уровень тиреоидных гормонов было выражено сильнее у тех больных, которые проживали в условиях йодного дефицита. Кроме того, блокирующий эффект зависел от исходного состояния ЩЖ и уровня потребления йода.

В ЩЖ существует особый регуляторный механизм, обеспечивающий нормальное функционирование органа в присутствии избытка йода. Когда человек с нормальной функцией ЩЖ получает большое количество йода, то происходит транзитное снижение синтеза тиреоидных гормонов в течение примерно 48 ч. Избыток йода подавляет присоединение молекулярного йода к тиреоглобулину и образование T_3 и T_4 из моно- и диодотирозина. Этот процесс называется подавляющим эффектом Вольфа—Чайкова. Впоследствии синтез тиреоидных гормонов вновь становится нормальным, несмотря на продолжение действия фармакологических доз йода, т. е. восстанавливается эутиреоз. Феномен "ускользания" от эффекта Вольфа—Чайкова является адаптационным процессом и связан со снижением интратиреоидного содержания йода. Наиболее вероятный механизм развития этого явления — снижение активности натрий-йодного симпортера, приводящее к уменьшению поступления элемента в ЩЖ. Таким образом, несмотря на высокое содержание йода в плазме, интратиреоидное содержание его снижается. Когда уровень йода в железе оказывается ниже значений, поддерживающих эффект Вольфа—Чайкова, происходят восстановление процесса органификации и нормализация функции ЩЖ. Феномен "ускользания" от эффекта Вольфа—Чайкова является внутриклеточным механизмом регуляции обмена йода и не зависит от ТТГ. Кроме того, в ответ на введение больших количеств йода уменьшается освобождение тиреоидных гормонов из

ЩЖ с компенсаторным увеличением базального и стимулированного тиролиберином уровня ТТГ (но в пределах нормальных значений). После прекращения приема элемента уровень тиреоидных гормонов и ТТГ возвращаются к исходным значениям [1].

По данным американских исследователей, пограничное количество йода, которое не оказывает влияния на функцию ЩЖ, составляет 500 мкг/сут [19]. В исследовании Peters и соавт. прием 1,5 мг йода в неделю в течение 6 нед с последующим приемом 2 мг йода еженедельно в течение 1,5 мес не влияет на тиреоидную функцию [15]. По данным других исследований, прием 500 мкг йода в день вызывает существенное увеличение базальной и стимулированной тиролиберином концентрации ТТГ [4, 9]. По данным R. Wahl и соавт., введение 1500 мкг йода в день в течение 15 дней здоровым людям приводит к значительному уменьшению концентрации сывороточного тироксина и увеличению уровня ТТГ [22]. Тем не менее многие люди регулярно принимают огромные дозы йода — от 10 до 200 мг в день — без каких-либо побочных эффектов [5]. Например, в составе амиодарона, содержащего 75 мг йода в капсуле, в составе пищевых продуктов (морепродуктов, молочных продуктов, обогащенных пищевыми добавками, в состав которых входит йод).

Как было отмечено выше, количество йода, вводимого в составе рентгеноконтрастных препаратов при коронарографии, в 200 000—350 000 раз превышает суточную потребность в элементе и составляет около 25—52 г. Лица, не имеющие патологии ЩЖ в анамнезе, как правило, сохраняют толерантность к приему больших доз йода и у них сохраняется эутиреоз. У лиц с предшествующими заболеваниями ЩЖ, особенно в йоддефицитных регионах, может развиться гипотиреоз в ответ на поступление в ЩЖ избыточных количеств йода или ЙИТ.

Гипотиреоз, индуцированный йодом (ЙИГ)

Считается, что развитие ЙИГ связано с персистенцией эффекта Вольфа—Чайкова. У здоровых лиц такой эффект йодсодержащего препарата исчезает через 1—2 нед. У лиц с предшествующими заболеваниями ЩЖ может развиться гипотиреоз. Развитие гипотиреоза может быть обусловлено наличием скрытого дефекта метаболизма йода в ЩЖ, проявляющегося под действием избытка элемента. Наиболее часто ЙИГ встречается у лиц с существующими или перенесенными заболеваниями ЩЖ, такими как аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, после резекции ЩЖ по поводу узловатого зоба. ЙИГ может носить явный или субклинический характер (т. е. в лабораторных анализах определяется нормальный уровень свободных фракций T_4 и T_3 при повышении уровня ТТГ). При обследовании определяется повышение уровня йода в плазме, снижение захвата радиоактивного йода ЩЖ. Больные могут предъявлять жалобы на болезненность в области ЩЖ. После введения РКС функция ЩЖ, как правило, восстанавливается через 2—6 мес. Если сохраняется гипотиреоз, проводят заместительную терапию L-тироксином под контролем уровня ТТГ.

Тиреотоксикоз, индуцированный йодом

Введение йода как в органической, так и в неорганической форме может приводить к развитию ЙИТ. Существует большое количество клинических наблюдений, свидетельствующих о воздействии РКС на функцию ЩЖ, вплоть до развития тиреотоксического криза после проведения диагностической процедуры с использованием йодсодержащих РКС. В Германии проводили сравнительное изучение последствий проведения коронарографии и холангиографии на функцию ЩЖ [14]. После коронарографии экскреция йода в течение 6 мес так и не вернулась к исходному уровню, а уровень ТТГ достоверно снизился. В группе после холангиографии (вводится около 0,6% йода от уровня, вводимого при коронарографии) все пациенты остались эутиреоидными. В другом исследовании 28 пациентам, включая 33 пациента с заболеваниями ЩЖ, было введено 100 мл йогексола до проведения компьютерной томографии [18]. Показатели функции ЩЖ измеряли до введения препарата, через 1 нед и 1 мес после. Захват ^{131}I уменьшился на 53% через 1 нед после введения йогексола, но нормализовался через несколько недель, за исключением 1 пациента. Восемь из 22 пациентов с болезнью ЩЖ имели временное изменение функции ЩЖ. У 4 пациентов уровень ТТГ был увеличен через 1 нед после введения йогексола. У 4 других пациентов развился тиреотоксикоз, сохранявшийся в течение нескольких месяцев.

ЙИТ чаще всего развивается у лиц с автономными образованиями в ЩЖ. Развитие тиреотоксикоза при наличии автономных узлов зависит от уровня потребления йода и размеров

гиперфункционирующего узла [12]. При увеличении потребления йода его накопление в автономных узлах возрастает и может вызывать усиление синтеза и секреции тиреоидных гормонов, приводящее к тиреотоксикозу [6]. При узловом эутиреозном зобе очень часто обнаруживается автономная ткань, и именно она ответственна за развитие тиреотоксикоза после поступления в организм йода с РКС [7].

Автономию можно определить как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ в отсутствие нормального физиологического стимула — ТТГ [19]. Об автономии свидетельствуют локальные изменения, проявляющиеся наличием высокоактивных очагов, видимых при сканировании ЩЖ. Такие изменения могут иметь вид одиночной гиперфункционирующей аденомы или, чаще, множественных автономных участков. Тиреоидные гормоны, секретируемые этими узлами, подавляют функцию гипофиза и снижают уровень ТТГ в сыворотке, приводя к ослаблению стимуляции неавтономной ткани. Автономные участки могут быть как моно-, так и поликлональными. Очаги автономии чаще появляются при многоузловых зобах, их частота выше у пожилых людей [12, 13, 17]. При увеличении потребления йода лицами с компенсированной функциональной автономией в узловой ткани возрастают синтез и секреция тиреоидных гормонов, и узловой зоб трансформируется из эутиреоидного в токсический. Об автономной секреции свидетельствует сниженная концентрация ТТГ в отсутствие тиреостимулирующих антител и диффузного токсического зоба. Однако автономная секреция в условиях дефицита йода может не проявляться, хотя именно в этих случаях ее диагностика должна иметь особое значение для прогнозирования ЙИТ. На автономию указывает присутствие "горячих" очагов в ЩЖ при скинтиграфии, причем их сохранение на фоне введения супрессивных доз T_3 подтверждает диагноз. Однако применительно к больным с тяжелой кардиальной патологией возможность использования этого теста крайне ограничена.

Развитие функциональной автономии преимущественно у лиц пожилого возраста определяет клинические особенности данного заболевания. Обычные симптомы тиреотоксикоза, такие как зоб, тахикардия, похудание, потливость, тремор рук и тела, повышенная возбудимость, могут быть выражены незначительно или отсутствовать. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые и психические расстройства: апатия, депрессия, отсутствие аппетита, слабость, сердцебиение, нарушения сердечного ритма, симптомы недостаточности кровообращения. Часто больные страдают сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, патологией пищеварительного тракта, неврологическими заболеваниями, что маскирует основную причину заболевания. Повышенная чувствительность к адренергической стимуляции при тиреотоксикозе может увеличивать частоту желудочковых аритмий, особенно у больных с предшествующей сердечной патологией. Вначале мерцательная аритмия обычно носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе становится постоянной. У больных с тиреотоксикозом и мерцательной аритмией повышен риск тромбоэмболических осложнений. При длительном существующем тиреотоксикозе у больных может развиться дилатационная кардиомиопатия, которая обуславливает снижение функциональной активности сердца и появление симптомов сердечной недостаточности.

В последнее время в литературе обсуждается вопрос о целесообразности превентивной тиреостатической терапии при введении РКС. В работе Н. Siggekow и соавт. изучали пациентов с компенсированной автономией после коронарной ангиографии [21]. Из 1177 пациентов 51 имел критерии автономии (отрицательный тест с тиролиберсином, повышенный захват ^{99m}Tc , нормальный уровень T_3 и T_4). Тиреостатическую терапию начинали за 1 день до ангиографии и продолжали в течение 14 дней. Часть пациентов получали 20 мг/день тиамазола, другая — 900 мг/день натрия перхлората, третья группа не получала никаких препаратов. Через 30 дней после ангиографии в группе пациентов, которые не получали тиреостатической терапии, отмечены 2 случая тиреотоксикоза, уменьшения захвата ^{99m}Tc , подавление уровня ТТГ и достоверное повышение содержания свободных фракций T_4 и T_3 . В то же время у лиц, принимавших тиреостатические препараты, имелось по 1 случаю тиреотоксикоза,

уровни свободных фракций T_4 и T_3 , ТТГ и ^{99m}Tc остались неизменными. Из этого следует, что кратковременная тиреостатическая терапия дает защитный эффект у пациентов с "эутиреоидной" автономией. Однако в некоторых случаях тиреотоксикоз не был предотвращен.

Н. Fritzsche и соавт. рекомендуют всем пациентам, которым планируется проведение коронарографии, проводить профилактику ЙИТ [8].

На многие вопросы о механизмах взаимодействия РКС и ЩЖ еще нет ответов. В частности, не всегда однозначны результаты влияния РКС на уровень тиреоидных гормонов, неясна причина отдаленных (несколько месяцев) эффектов РКС, которые возникают не сразу, но сохраняются в ряде случаев до 6 мес. Учитывая, что на коронарную ангиографию направляют лиц с тяжелой коронарной патологией, у которых развитие тиреоидной дисфункции может привести к ухудшению течения основного заболевания, перед проведением исследования необходимо оценить функциональное состояние ЩЖ и исключить наличие тиреоидной патологии. Больные с заболеваниями ЩЖ требуют более тщательного наблюдения и контроля уровня тиреоидных гормонов и ТТГ, а в случае развития гипотиреоза или тиреотоксикоза — проведения соответствующей патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана. — М., 2000. — С. 401—417.
2. Сергеев П. В., Свиридов Н. К., Шимановский Н. Л. // Кон-трастные средства. — М., 1993. — С. 7; 96—98; 179—188.
3. Boye N. // Acta Endocrinol. — 1986. — Vol. 112, N 4. — P. 536—540.
4. Chow C. C., Phillips D. I. W., Lazarus J. N. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1991. — Vol. 34. — P. 413—416.
5. Corvilain B., van Sande J., Dumont J. E. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 107—113.
6. Ermans A. M., Camus M. // Acta Endocrinol. — 1972. — Vol. 70. — P. 463—475.
7. Emrich D., Karkavitsas N., Faorro U. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 54. — P. 1236—1241.
8. Fritzsche H., Benzer W., Furlan W. et al. // Acta Med. Aust. — 1993. — Vol. 20, N 1—2. — P. 13—17.
9. Gardner D. F., Centor R. M., Utiger R. D. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1998. — Vol. 28. — P. 283—288.
10. Goswami A., Rosenberg J. N. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 119, N 2. — P. 916—923.
11. Grainger R. G. // Clin. Radiol. — 1984. — Vol. 35. — P. 251—252.
12. Hamburger J. I. // Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 50. — P. 1089—1093.
13. Hay I. D., Morris J. C. // Thyroid. — 6-th Ed. — 1991. — P. 698—704.
14. Heiner Monig, Thomas Arendt, Sabine Eggers et al. // J. Gastrointest. Endosc. — 1999. — Vol. 50, N 1.
15. Jonckheer M. N., Michotte Y., Van Steirteghem A. C. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1983. — Vol. 6. — P. 267—272.
16. Kodding R., Fuhrmann H. et al. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 118, N 4. — P. 1347—1352.
17. Kopp P., Kimura E. T., Aeschmann S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79. — P. 134—139.
18. Nygaard B., Nygaard T., Jensen L. I. et al. // Acad. Radiol. — 1998. — Vol. 5, N 6. — P. 409—414.
19. Paul T., Meyers B., Witorsch R. J. et al. // Metabolism. — 1988. — Vol. 37. — P. 121—124.
20. Sheline G. E., McCormack K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1960. — Vol. 20. — P. 1401—1410.
21. Siggekow H., Emrich D. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 134, N 3. — P. 337—341.
22. Wahl R., Breidt M., Kallee E. // Z. Ernahrungswiss. — 1998. — Bd 37. — S. 18—22.
23. Yoshida K., Sakurada T., Kitaoka H. et al. // Endocrinol. Jpn. — 1983. — Vol. 30, N 2. — P. 211—217.

Поступила 19.05.03