

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2007

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.611-08

А. В. Древаль<sup>1</sup>, А. Ф. Цыб<sup>2</sup>, О. А. Нечаева<sup>1</sup>, И. В. Комердус<sup>1</sup>, Б. Я. Дроздовский<sup>2</sup>,  
П. И. Гарбузов<sup>2</sup>, Т. Н. Гусева<sup>2</sup>**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСЧЕТНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
РАДИОАКТИВНОГО ЙОДА**<sup>1</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт, <sup>2</sup>Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Пациенты с диффузным токсическим зобом получили лечение радиоактивным йодом в дозе 5,3–30,0 мКи. Для расчета оптимальной терапевтической активности ( $T_A$ ) использовалась специальная формула, в которой учитывался объем щитовидной железы и захват диагностической активности радиоактивного йода через 24 ч. В результате удельная терапевтическая активность ( $U_A$ ) коррелировала с удельной активностью ( $U_d$ ) и объемом щитовидной железы. Установлено, что высокий процент (33,3) отсутствия эффекта от радиойодтерапии (РИТ) наблюдался, когда рассчитанная  $U_A$  была менее 0,3 мКи/мл, и сокращался до 11,1% при назначении большей активности. Назначение стандартной активности радиоактивного йода (10 мКи) при объеме щитовидной железы до 40 мл по сравнению с рассчитанной по формуле приводит к схожей частоте отсутствия эффекта РИТ тиреотоксикоза при меньшей частоте эутиреоза.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, радиойодтерапия, тиреотоксикоз.

Forty-eight patients with diffuse toxic goiter (Graves's disease) were treated with radioactive iodine in a dose of 5.3–30.0 mCi. A special formula considering the volume of the thyroid and post-24-hour capture of the diagnostic activity of radioactive iodine was used to calculate the optimum therapeutic activity. As a result, specific therapeutic activity ( $S_{TA}$ ) correlated with specific activity and with the volume of thyroid. The high rate (33.3%) of recurrent thyrotoxicosis was observed when the calculated  $S_{TA}$  was less than 0.3 mCi/ml and reduced to 11.1% if a greater activity was applied. The use of the standard activity of radioactive iodine (10 mCi) with a thyroid volume of up to 40 ml, as compared to that calculated by the formula results in the similar rate of ineffective radioiodine therapy for thyrotoxicosis at a lower incidence of euthyrosis.

Key words: diffuse toxic goiter (Graves' disease), radioiodine therapy, thyrotoxicosis.

Для лечения диффузного токсического зоба (ДТЗ) <sup>131</sup>I используются различные методы расчета его терапевтической активности ( $T_A$ ). Так, например, применяют фиксированную  $T_A$  в диапазоне от 6 до 20 мКи [5, 7, 11]. Или подсчитывают  $T_A$ , исходя из объема щитовидной железы (ЩЖ) и захвата <sup>131</sup>I железой [4, 8, 13]. Или же определяют поглощенную ЩЖ дозу <sup>131</sup>I при диагностическом исследовании и, исходя из нее, высчитывают необходимую  $T_A$  [1, 3, 9, 10]. Вместе с тем, несмотря на различные подходы при расчете  $T_A$  <sup>131</sup>I, в 12–15% случаев эффект от лечения отсутствует [2, 4, 6, 9, 11].

В нашем исследовании использована формула расчета  $T_A$  по удельной активности ( $U_A$ ), эффективность которой оценивали с точки зрения оптимизации  $T_A$  <sup>131</sup>I для лечения ДТЗ.

**Материалы и методы**

Радиойодтерапию (РИТ) тиреотоксикоза получили 48 больных с ДТЗ (42 женщины и 6 мужчин). В обследованной группе преобладали лица среднего возраста — 45,4 ± 13,0 года. Медиана периода с момента установления диагноза до проведения РИТ составила 45 [24; 60] мес. Большинство — 47 (98%) человек в качестве тиреостатических препаратов получали мерказолил, 1 (2%) больной — пропил. 3 (6%) пациентов были прооперированы ранее по поводу ДТЗ. Тиреотоксикоз тяжелого течения диагностирован у 5 (10,4%) больных, у остальных 43 (83,6%) был тиреотоксикоз средней степени тяжести.

Для определения степени захвата <sup>131</sup>I ЩЖ пациенту назначалась диагностическая активность <sup>131</sup>I (5 мКи) и измерялся процент накопления <sup>131</sup>I над поверхностью ЩЖ через 2, 4, 24, 48 и 72 ч.

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

$$V = (D_p \cdot Ш_p \cdot B_p \cdot D_l \cdot Ш_l \cdot B_l) \cdot 0,479,$$

где D, Ш, B — длина, ширина и высота соответственно правой (п) и левой (л) долей.

Гормоны крови (ТТГ, свободный  $T_4$ ) исследовали в венозной крови натощак иммунохемилюминесцентным методом с использованием набора Abbott (США) на автоматическом анализаторе ("Architex", США). Нормальные показатели ТТГ — 0,4–4,0 мкМЕ/мл, свободный  $T_4$  — 10,3–24,5 пмоль/л.

За 10 дней до назначения  $T_A$  <sup>131</sup>I тиреостатические препараты, которые получали пациенты, были отменены.  $T_A$  <sup>131</sup>I представлял собой раствор йодида натрия, который большой принимал однократно перорально.

Статистический анализ данных проводился при помощи программ Statistica 6,0 и Biostat. Использовались критерии Фридмана для множественного сравнения результатов лечения, Крускала—Уоллиса и критерий Данна для множественных сравнений групп. Для сравнения качественных показателей применялся двусторонний вариант критерия Фишера. Для корреляционного анализа использо-

вался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Данные в тексте представлены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — среднеквадратичное отклонение) или  $Me$  [25; 75] (где  $Me$  — медиана, 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

*Расчет терапевтической активности радиоактивного йода.*

$T_A$  рассчитывали по формуле, в которой учитывался объем ЩЖ, захват диагностической активности  $^{131}I$  по истечении 24 ч ( $C$ ) и 4 коэффициента ( $A_n$ ), с помощью которых врач мог дополнительно корректировать рассчитанную активность:

$$T_A = [A_n / (C/V)] \cdot 100, \quad (1)$$

где  $A_n$  — коэффициент, который может иметь одно из четырех значений ( $A_1 = 0,15$ ;  $A_2 = 0,2$ ;  $A_3 = 0,25$  и  $A_4 = 0,3$ ) и выбирается врачом в зависимости от определенных клинических показателей течения ДТЗ (см. ниже).

Для того чтобы предложенный расчет стал очевиден, необходимо обратить внимание на то, что в формулу (1) включена так называемая удельная функциональная активность ЩЖ ( $Y_A$ ), т. е. процент захвата диагностической активности  $^{131}I$  на объем ЩЖ:

$$Y_A = C/V. \quad (2)$$

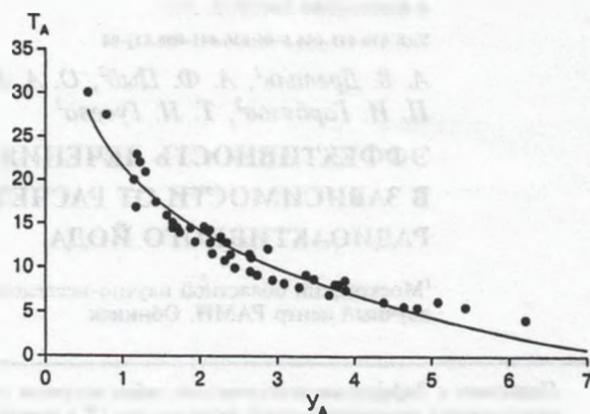
Следовательно, с учетом формулы (2) формула (1) преобразуется в вид

$$T_A = (A_n/Y_A) \cdot 100. \quad (3)$$

Таким образом, в нашем случае  $T_A$ , рассчитываемая по формуле (3), обратно пропорциональна  $Y_A$ : чем более активно функционирует ЩЖ, тем назначаемая  $T_A$  дозы  $^{131}I$  меньше. Логика, лежащая в основе такой зависимости, базируется на допущении, что чем более активно функционирует ЩЖ, тем быстрее она накапливает  $^{131}I$ , повреждающий тиреоидные клетки. Вместе с тем следует заметить, что на эффект лечения  $^{131}I$  влияют и другие факторы, которые в вышеуказанной формуле игнорируются для простоты расчетов.

Формула (3) позволяет назначать в определенном смысле сопоставимые по повреждающему эффекту  $T_A$   $^{131}I$ , так как учитывает функцию ЩЖ. В результате расчетная активность, которую получали наши больные, была в диапазоне 5,3—30,0 мКи ( $12,3 \pm 5,6$  мКи).

Поскольку  $Y_A$  вычисляется из отношения процента захвата диагностической активности  $^{131}I$  ( $C$ ) и объема ЩЖ, то необходимо установить, не являются ли эти параметры взаимозависимыми, что и было нами сделано на примере группы обследованных больных с ДТЗ. Оказалось, что объем ЩЖ не коррелирует с захватом диагностической активности  $^{131}I$  ( $r = 0,16$ ,  $p = 0,25$ ) и поэтому нельзя исключить из формулы (1) и (3) один из этих параметров,



Зависимость между  $Y_A$  и  $T_A$  ( $r = -0,87$ ;  $p = 0,0001$ ;  $T_A = 22,7 - 3,9 \cdot Y_A$ ).

как зависимый от другого. Это и понятно, так как небольшая по размерам ЩЖ может быть функционально очень активна и интенсивно захватывать для синтеза тиреоидных гормонов йод (в том числе и  $^{131}I$ ), а с другой стороны, функция ЩЖ больших размеров может быть, например, существенно подавлена тиреостатиками, что и выразится в низком захвате  $^{131}I$ .

Вместе с тем  $T_A$ , полученная больным, очень сильно и обратно пропорционально коррелировала с  $Y_A$  (см. рисунок), что и следовало ожидать с учетом вида формулы (3).

Однако она оказалась не линейной, а параболической: в диапазоне низкого захвата диагностической активности ( $\leq 1$ ) и высокого ( $> 4$ ) наблюдается отчетливое отклонение от прямой вверх. Это означает, что при близких к максимальным и особенно минимальным значениям захвата  $^{131}I$  больной получает несколько большую  $T_A$   $^{131}I$ , чем при средних значениях захвата.

Исходя из формулы (3), параболическая зависимость, скорее всего, связана с влиянием на  $T_A$  коэффициента  $A_n$ . Для проверки этого предположения формула (3) была нормирована — обе ее части разделены на  $A_n$ , т. е. она была приведена к виду:

$$T_n/A = 1/Y_A \cdot 100. \quad (4)$$

Далее для каждого обследуемого значения левой и правой частей формулы (4) вычислили и проверили их взаимозависимость. Нормирование левой и правой частей формулы (3) по отношению к  $A_n$  (фактически удаление  $A_n$  из формулы) трансформировало зависимость  $T_A$  и  $Y_A$  из параболической в линейную, что и доказывает нелинейность воздействия коэффициента  $A_n$ .

Выбор одного из четырех коэффициентов  $A_n$  зависел в определенной степени от объема ЩЖ — при очень больших объемах выбирается минимальная активность из-за риска сдавления органов шеи при выраженном лучевом тиреоидите после РИТ.

Вместе с тем, когда объем ЩЖ не превышает 40 мл, никакой зависимости между ее объемом и  $A_n$  нет ( $r = -0,03$ ,  $p = 0,8$ ). В этом случае выбор осуществляется только между значениями  $A_n$ ,

равными 0,25 и 0,3 мКи, которые оказываются практически случайными. А при объеме ЩЖ, превышающем 40 мл, выявлена отчетливая отрицательная зависимость между объемом ЩЖ и значениями  $A_n$  ( $r = -0,9$ ,  $p = 0,0001$ ), т. е. при объеме ЩЖ более 40 мл с его увеличением значение коэффициента, подставляемого в формулу (3), снижается.

*Клиническая эффективность рассчитанной  $T_A^{131I}$ .* В случае, когда не определяется поглощенная доза, клиническую эффективность РИТ можно оценивать в зависимости от активности  $^{131}I$ , которая приходится на единицу объема ЩЖ (в нашем случае на 1 мл). Таким образом, удельная  $T_A$  ( $U_{TA}$ ) рассчитывалась по формуле

$$U_{TA} = T_A/V = A/C \text{ (в мКи/мл)}. \quad (5)$$

Как видно из табл. 1, чем больше был объем ЩЖ, тем меньшая  $U_{TA}$  назначалась больному. Это связано с тем, что  $U_{TA}$  в конечном счете зависит только от двух параметров —  $A$  и  $C$ ; см. формулу (5). При этом параметр  $C$  от объема ЩЖ не зависит, а коэффициент  $A$  находится по отношению к объему ЩЖ в обратной зависимости. Отсюда зависимость  $U_{TA}$  определяется только параметром  $A$ , которую и отражает обратная зависимость  $U_{TA}$  от объема ЩЖ.

Несмотря на то что больные с большими объемами ЩЖ получают меньшую дозу радиоактивности, ее объем в процентном отношении сокращается заметно больше в 1-м случае, чем во 2-м, особенно в первые 1,5 мес. За счет этого статистически значимое различие в объеме ЩЖ между группами до лечения исчезает уже через 1,5 мес. Следовательно, можно полагать, что расчетная формула, которая использовалась радиологами в нашем исследовании, оптимально модулирует дозу радиоактивности в зависимости от объема ЩЖ. Следует заметить, что у 2 больных, получивших  $U_{TA}$  0,4–0,5 мКи/мл, через 1,5 мес после проведения РИТ объем ЩЖ был несколько больше, чем до проведения РИТ (на 6 и 3,8% соответственно). К 3-му месяцу после РИТ

объем ЩЖ сократился у одной больной на 37%, а у второй оставался таким же, как и к 1,5 мес.

Уровень ТТГ до проведения РИТ у большинства больных (66,6%) был ниже нормы и не имел различий между группами ( $p > 0,05$ ). Таким образом, несмотря на то, что больные находились перед РИТ в состоянии клинического эутиреоза, полной ремиссии заболевания не было достигнуто. После проведения РИТ уровень ТТГ возрастал и к 3 месяцу после проведения РИТ был заметно выше по сравнению с таковым, определявшимся как до, так и через 1,5 мес после лечения. Однако достоверные различия наблюдались только у больных, получивших  $U_{TA}$  0,3–0,4 и 0,4–0,5 мКи/мл (т. е. в первом случае уровень ТТГ возрос от 0,05 до 6,2 мкМЕ/мл через 3 мес после РИТ, а во втором случае — от 0,03 до 13,4 мкМЕ/мл;  $p = 0,007$  и  $p = 0,0001$  соответственно). Таким образом, если ориентироваться на уровень ТТГ, то полного устранения тиреотоксикоза можно скорее ожидать у тех больных, которые получили  $U_{TA}$ , превышающую 0,3 мКи/мл.

По уровню свободного  $T_4$  как до, так и после проведения РИТ группы были идентичными ( $p > 0,05$ ). При этом различий не наблюдалось и в пределах каждой из групп ( $p > 0,05$ ). Отсутствие различий по уровню свободного  $T_4$  как между группами, так и в пределах одной группы можно объяснить тем, что при изменении этого показателя (повышение, снижение) сразу же назначалась необходимая терапия (либо тиреостатическая, либо заместительная) и уровень свободного  $T_4$  поддерживался в пределах нормальных значений.

В связи с этим больные через 3 мес после назначения  $^{131}I$  разделялись на 3 группы в зависимости от того, как у них поддерживалось состояние эутиреоза (табл. 2): 1-я — больные с сохраняющимся тиреотоксикозом, когда эутиреоз поддерживался только на фоне тиреостатической терапии; 2-я — больные с гипотиреозом, когда эутиреоз поддерживался тироксином, и 3-я — больные с эутирео-

Таблица 1

Динамика объема ЩЖ в зависимости от полученной  $U_{TA}$ 

Показатель	$U_{TA}$ , мКи/мл			
	0,2–0,3 (n = 12)	0,3–0,4 (n = 22)	0,4–0,5 (n = 7)	0,5–0,7 (n = 5)
	1	2	3	4
Объем ЩЖ, мл:				
до РИТ	35,6*	37,2**	28,4***	20,5***
	[25,5; 68,3]	[28,1; 51,4]	[14,4; 29,8]	[20,2; 25,3]
через 1,5 мес	18,1	17,8	12,6	15,5
	[13,5; 35,0]	[13,3; 20,0]	[11,2; 18,7]	[16,8; 17,3]
через 3 мес	17,1	12,4	8,6	14,7
	[13,7; 20,9]	[9,8; 15,0]	[8,1; 14,1]	[8,0; 19,1]
Сокращение ЩЖ, %:				
через 1,5 мес	42,8 ± 16,6	49,0 ± 18,1	33,2 ± 22,5	26,6 ± 9,7
через 3 мес	50,3 ± 18,7	63,0 ± 19,5	42,5 ± 24,4	35,9 ± 24,6

Примечание. Звездочки — значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ): \* — между 1-й и 3-й; 1-й и 4-й, \*\* — между 2-й и 3-й; 2-й и 4-й.

Таблица 2

Результаты лечения радиоактивным йодом через 3 мес в зависимости от  $U_{TA}$ 

Группа	$U_{TA}$ , мКи/мл				p
	0,2—0,3	0,3—0,4	0,4—0,5	0,5—0,7	
Больные с тиреотоксикозом	4/12 (33,3)	3/22 (13,6)	0/9 (0)	1/5 (20)	> 0,05
Больные с эутиреозом	3/12 (25)	8/22 (36,4)	2/9 (22,2)	1/5 (20)	> 0,05
Больные с гипотиреозом	5/12 (41,7)	11/22 (50)	7/9 (77,8)	3/5 (60)	> 0,05

Примечание. В скобках — процент.

зом, когда не требовалась ни тиреостатическая, ни заместительная терапия.

Как видно из таблицы, через 3 мес после РИТ тиреотоксикоз чаще наблюдался (33,3%) среди больных, которые получили минимальную  $U_{TA}$  (0,2—0,3 мКи/мл). У тех же, кто получил дозу более 0,3 мКи/мл, тиреотоксикоз через 3 мес отмечался у 11,1% пациентов. Вместе с тем гипотиреоз у больных, получивших  $U_{TA}$  более 0,3 мКи/мл, через 3 мес после РИТ наблюдался у 58,3% больных. Поскольку целью РИТ является купирование тиреотоксикоза, то необходимо, чтобы процент больных с сохраняющимся тиреотоксикозом после проведения РИТ был минимальным. С этой точки зрения  $U_{TA}$  не должна, вероятно, быть меньше 0,3 мКи/мл даже в том случае, если такие низкие значения получаются из формулы.

В ряде работ отмечается, что назначение фиксированной активности  $^{131}I$  имеет определенные преимущества в лечении тиреотоксикоза по сравнению с расчетом его активности по формуле [3, 4, 11]. В связи с этим мы выделили подгруппу больных, получивших  $T_A$  10 мКи. Объем ЩЖ у этих пациентов на момент проведения РИТ составлял  $29,3 \pm 4,4$  мл. При сравнении с больными, которые получили  $T_A$ , рассчитанную по формуле, отсутствие эффекта РИТ наблюдалось практически с одинаковой частотой в обеих подгруппах (табл. 3). Однако частота эутиреоза была выше, а гипотиреоза ниже у больных, получивших  $T_A$ , рассчитанную по формуле. Таким образом, если целью лечения является достижение в определенной степени мягкого терапевти-

Таблица 3

Результаты лечения к 3-му месяцу после РИТ при  $T_A$   $10,3 \pm 1$  мКи и при рассчитанной  $U_{TA}$  (но более 0,3 мКи/мл)

Показатель	Объем ЩЖ, мл	Результаты лечения к 3-му месяцу		
		больные с тиреотоксикозом	больные с эутиреозом	больные с гипотиреозом
$T_A$ $10,3 \pm 1$ мКи (n = 10)	$29,3 \pm 4,4$	1/10 (10)	2/10 (20)	7/10 (70)
$U_{TA}$ , мКи/мл (n = 36)	$32,7 \pm 14,8$	4/36 (11,1)	11/36 (30,5)	21/36 (58,3)

Примечание. В скобках — процент.

ческого эффекта РИТ тиреотоксикоза в ближайшие 3 мес, то рассчитанная по формуле доза имеет явные преимущества.

## Выводы

1. Рассчитанная в зависимости от объема и удельной активности  $^{131}I$   $T_A$  составила  $5,3—30,0$  мКи ( $12,3 \pm 5,6$  мКи) и она обратно пропорционально коррелировала с удельной активностью, прямо пропорционально — с объемом ЩЖ ( $r = -0,87$ ,  $p = 0,001$ ) и не зависела от корректирующих коэффициентов формулы при объеме менее 40 мл.

2. Полученная больным  $U_{TA}$  не коррелировала со степенью уменьшения ЩЖ через 3 мес, но при этом высокий процент отсутствия эффекта от РИТ (33,3) наблюдался при  $T_A$  менее 0,3 мКи/мл и сокращался до приемлемых 11,1% при большей вводимой активности.

3. У больных ДТЗ с объемом ЩЖ до 40 мл рассчитанная по формуле активность радиоактивного йода по сравнению со стандартной (10 мКи) приводит к более высокой частоте эутиреоза (32 и 20% соответственно) при совпадающей частоте отсутствия эффекта РИТ тиреотоксикоза (11 и 10%) через 3 мес после РИТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дроздовский Б. Я., Гарбузов П. И., Гусева Т. Н. // Высокие медицинские технологии в эндокринологии. — М., 2006. — С. 298.
2. Стронгин Л. Г., Шестакова Г. В., Будкина М. Л., Сидорова Н. А. // Клини. и эксперим. тиреолог. — 2006. — Т. 2, № 3. — С. 56—58.
3. Фадеев В. В., Дроздовский Б. Я., Гусева Т. Н. и др. // Пробл. эндокринол. — 2005. — Т. 51, № 1. — С. 3—10.
4. Alexander E. K., Larsen P. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 3. — P. 1073—1077.
5. Allahabadia A., Daykin J., Sheppard M. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 8. — P. 3611—3617.
6. Danaci M., Feek C. M., Notghi A. et al. // N. Z. M. J. — 1988. — Vol. 101, N 858. — P. 784—786.
7. Eriksson E., Eriksson K., Wahlberg P. // Acta Med. Scand. — 1985. — Vol. 217, N 1. — P. 55—60.
8. Giovanella L., De Palma D., Ceriani L. et al. // Radiol. Med. — 2000. — Vol. 100, N 6. — P. 480—483.
9. Haase A., Blhre M., Lauer I. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2000. — Vol. 108, N 2. — P. 133—137.
10. Howarth D., Epstein M., Lan L. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 28, N 10. — P. 1489—1495.
11. Jarlyv A. E., Hegedms L., Kristensen L. O. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43, N 3. — P. 325—329.
12. Masri M. T., Menne M., Rooney B. L., Caplan R. H. // Wisconsin Med. J. — 1995. — Vol. 94, N 1. — P. 21—25.
13. Nordyke R. A., Gilbert F. I. Jr. // J. Nucl. Med. — 1991. — Vol. 32, N 3. — P. 411—416.

Поступила 17.11.06