

ТТГ перед лечением более 30 МЕд/л. Оптимальные результаты РЙТ достигнуты у пациентов в возрасте 18–45 лет.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева З. А. Комплексная диагностика, лечение и реабилитация больных раком щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Казань, 2005. — С. 25–27.
2. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы. — Изд. 2-е. — СПб., 2001. — С. 23–36; 196–256.
3. Гарбузов П. И. // Клин. тиреоидол. — 2003. — Т. 1, № 3. — С. 27–31.
4. Дроздовский Б. Я., Родичев А. А., Гарбузов П. И. // Материалы науч. конф. "Роль лучевой терапии в развитии ор-

- ганосохраняющих методов лечения злокачественных новообразований". — М., 2002. — С. 33.
5. Лушников Е. Ф., Втюрин Б. М., Цыб А. Ф. Микрокарцинома щитовидной железы. — М., 2000. — С. 23–27; 206; 225.
6. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. — Изд. 4-е. — М., 2000. — С. 386–407.
7. Reiners C., Farahati J. // Quart. J. Nucl. Med. — 1999. — Vol. 43, N 4. — P. 324–335.
8. Schiumberger M. J. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338, N 5. — P. 297–306.
9. Schiumberger M., Pacini F. Thyroid Tumors. — Paris, 1999.
10. Tzavara I., Vlassopoulou B., Alevizaki C. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50, N 5. — P. 643–654.
11. Wartofsky L. Thyroid Cancer. — Totowa; New Jersey, 2000. — P. 155–157; 239.

Поступила 16.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.849.015.2:615.31:546.15].03:616.441-008.61].036.8

Г. В. Шестакова<sup>1, 2</sup>, Л. Г. Стронгин<sup>1</sup>, М. Л. Будкина<sup>1</sup>, Н. А. Сидорова<sup>2</sup>, Н. З. Подупейко<sup>2</sup>, А. В. Шестакова<sup>1</sup>

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАДИОЙОДТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, <sup>2</sup>МЛПУ Городская больница № 13, Нижний Новгород

<sup>131</sup>I, применяющийся при лечении болезни Грейвса более 60 лет [14], доказал свою высокую эффективность и безопасность [3, 10, 12, 13, 17, 19]. Однако, несмотря на большой мировой опыт лечения болезни Грейвса, <sup>131</sup>I остается много неясных и спорных вопросов. До настоящего времени не выработано оптимального подхода к выбору активности <sup>131</sup>I. Существует тактика применения высоких и низких фиксированных доз и тактика адаптированных высоких и низких доз (с учетом объема щитовидной железы и показателя 24-часового захвата диагностической дозы йода) [2, 6, 7, 9, 15, 20]. Некоторыми клиниками используется <sup>131</sup>I в аблационных дозах [14, 16], позволяющих с высокой вероятностью получить в ближайшие месяцы исход в гипотиреоз без существенного риска рецидива заболевания.

Другой дискуссионный вопрос — применение тиреостатиков у больных, получающих радиоiod [4, 5, 8]. Как правило, тиамазол отменяют перед приемом радиоiodа, что увеличивает захват <sup>131</sup>I, однако его отмена сопровождается обострением тиреотоксикоза. Продолжающийся прием тиамазола на фоне лечения радиоiodом сопровождается ухудшением исходов терапии, увеличением частоты рецидивов [11, 21]. Еще более неблагоприятно влияет на отдаленные результаты прием пропилтиоурацила (ПТУ) [19, 22]. Остается недостаточно ясной вероятность развития гипертиреоза непосредственно после приема <sup>131</sup>I. Существует мнение, что гипертиреоз в большей степени является результатом отмены тиамазола, чем следствием радиоiodтерапии. Окончательно не определены оптимальные сроки отмены тиамазола перед приемом радиоiodа, показания к продолжению приема тиреостатиков и выбор тактики ведения больных в зависимости от

течения заболевания, его осложнений и сопутствующей патологии, прежде всего кардиальной.

В России применение <sup>131</sup>I ограничено в первую очередь фактическим отсутствием специально оборудованных отделений для лечения больных изотопами в открытом виде [1]. Лишь несколько центров, прежде всего в Обнинске, осуществляют радиоiodтерапию болезни Грейвса. По мнению ведущих специалистов, строительство и оборудование такого рода отделений требуют вложения значительных средств, что вряд ли реально в современных условиях [1].

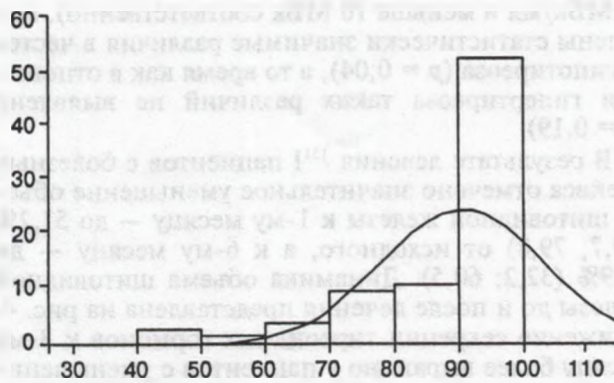
В 2005 г. в МЛПУ Городская больница № 13 Нижнего Новгорода на базе радиоизотопной лаборатории создано радиологическое отделение для лечения радиоiodом больных с болезнью Грейвса, в котором проводится лечение пациентов Нижегородской области и других регионов России.

Цель исследования: определение эффективности радиоiodтерапии при болезни Грейвса и зависимости исхода от примененных активностей <sup>131</sup>I и тиреостатической терапии.

#### Материалы и методы

Проведено лечение 90 больных в возрасте 47 (40; 53) лет с длительностью болезни Грейвса 5 (3; 12) лет. Объем щитовидной железы по данным УЗИ 33,7 (23,4; 46,2) мл. Перед приемом лечебной дозы радиоiodа выполняли тест поглощения <sup>131</sup>I на протяжении 24 ч. Отмену тиамазола осуществляли за 12 (8; 20) дней до приема радиоiodа.

Показанием к радиоiodтерапии являлись отсутствие ремиссии после тиреостатической терапии более 2 лет (73 человека), рецидив после оперативного вмешательства (12 человек), предпочтение самим пациентом этого метода лечения при впервые выявленной болезни Грейвса (5 человек). Абсолютным противо-

Рис. 1. Результаты 24-часового поглощения  $^{131}\text{I}$  (гистограмма).По оси ординат — число больных, по оси абсцисс — захват  $^{131}\text{I}$  (%).

показанием радиойодтерапии служили беременность и лактация, относительным — молодой возраст и планируемая беременность.

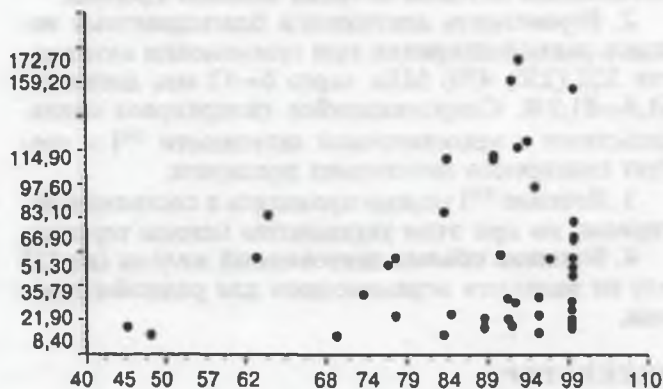
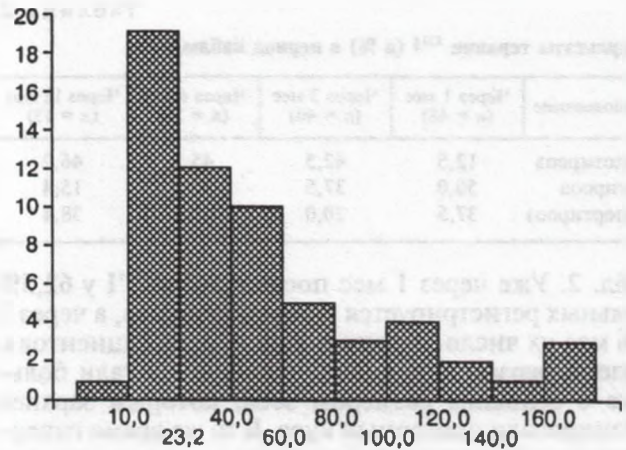
Применяемая активность  $^{131}\text{I}$  — 320 (250; 470) МБк, удельная активность — 8,5 (6,6; 9,7) МБк/мл. Больным с объемом щитовидной железы более 80 мл проводили дробное (двукратное) лечение  $^{131}\text{I}$ .

Уровень гормонов ( $\text{сТ}_4$ ,  $\text{T}_3$ , ТТГ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами реагентов "Алкор Био" (Россия) до лечения, на 2-е и 5-е сутки, через 1, 3, 6, 12 мес; УЗИ щитовидной железы выполняли на ультразвуковом аппарате Voluson-730 (США) до лечения и через 1, 3, 6, 12 мес.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Различия в группах до и после лечения анализировали с использованием критерия Вилкоксона. Критерий Манна—Уитни использовали при сравнении независимых выборок. Для выявления корреляций оценивали коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $R$ ). Уровень  $p < 0,05$  принимали как значимый. Все данные представлены в виде Ме (25; 75), — Ме — медиана, 1-й и 3-й квартили.

## Результаты и их обсуждение

Результаты 24-часового поглощения  $^{131}\text{I}$  представлены на рис. 1. У подавляющего большинства пациентов отмечали более чем 90% захват радиой-

Рис. 2. Рассеивание 24-часового захвата  $^{131}\text{I}$  в зависимости от содержания  $\text{сТ}_4$ .По оси ординат — уровень  $\text{сТ}_4$  (в пмоль/л), по оси абсцисс — захват  $^{131}\text{I}$  (%).Рис. 3. Содержание  $\text{сТ}_4$  до лечения  $^{131}\text{I}$  (гистограмма)По оси ординат — число больных, по оси абсцисс — уровень  $\text{сТ}_4$  (в пмоль/л).

ода, у 8% больных 24-часовое поглощение  $^{131}\text{I}$  находилось в диапазоне 40—70%. Уровень захвата  $^{131}\text{I}$  в проведенном тесте коррелировал с длительностью отмены тиамазола ( $R = -0,28$ ,  $p = 0,04$ ); не выявлена статистически значимая корреляция между захватом  $^{131}\text{I}$  и уровнем  $\text{сТ}_4$  ( $R = 0,07$ ,  $p = 0,64$ ). Как видно из графика рассеивания (рис. 2), высокий захват радиойода наблюдался как при гипертиреозе, так и при эутиреозе. Таким образом, достижение высокого захвата  $^{131}\text{I}$  зависит от продолжительности отмены тиамазола и не зависит от содержания тиреоидных гормонов, что позволяет проводить лечение  $^{131}\text{I}$  у больных с эутиреозом и снизить риск неблагоприятных последствий гипертиреоза, прежде всего для сердечно-сосудистой системы. Как видно на рис. 3, у 13 пациентов до приема  $^{131}\text{I}$  был нормальный уровень  $\text{сТ}_4$  (от 10 до 23), у остальных — гипертиреоз.

Учитывая повреждение ткани щитовидной железы в результате поглощения радиойода и связанного с этим вероятного освобождения тиреоидных гормонов, исследовали уровень  $\text{T}_3$  и  $\text{сТ}_4$  на 2-е и 5-е сутки (табл. 1). Статистически значимого изменения уровня  $\text{сТ}_4$  не отмечено, в то время как уровень  $\text{T}_3$  на 2-й и 5-й день был значимо ниже, чем исходный. Таким образом, в применяемом диапазоне активностей  $^{131}\text{I}$  усугубления тиреотоксикоза вследствие воздействия  $^{131}\text{I}$  не отмечено.

Дальнейшая динамика функции щитовидной железы на протяжении 1-го года представлена в

Таблица 1

Уровень  $\text{T}_3$  (в пмоль/л) и  $\text{сТ}_4$  (в нмоль/л) на 2-е и 5-е сутки после приема  $^{131}\text{I}$  в сравнении с исходным

Уровень $\text{T}_3$ и $\text{сТ}_4$		$p$
исходный	на 2-е и 5-е сутки	
$\text{T}_{3\text{исх}}$ 3,80 (2,35; 7,15)	$\text{T}_{3-2}$ 3,45 (2,10; 6,20)	0,007
$\text{T}_{3\text{исх}}$ 4,80 (2,9; 7,9)	$\text{T}_{3-5}$ 4,00 (2,2; 5,5)	0,004
$\text{сТ}_{4\text{исх}}$ 34,85 (19,15; 71,50)	$\text{сТ}_{4-2}$ 39,65 (21,40; 68,90)	0,62
$\text{сТ}_{4\text{исх}}$ 35,6 (22,9; 57,2)	$\text{сТ}_{4-5}$ 35,6 (22,9; 57,2)	0,20



Таблица 2

Результаты терапии  $^{131}\text{I}$  (в %) в период наблюдения

Заболевание	Через 1 мес (n = 48)	Через 3 мес (n = 40)	Через 6 мес (n = 22)	Через 12 мес (n = 13)
Гипотиреоз	12,5	42,5	45,5	46,2
Эутиреоз	50,0	37,5	36,4	15,4
Гипертиреоз	37,5	20,0	18,2	38,4

табл. 2. Уже через 1 мес после приема  $^{131}\text{I}$  у 62,5% больных регистрируется гипо- и эутиреоз, а через 3 и 6 мес их число достигает 80%. Среди пациентов с гипертиреозом через 1 и 3 мес преобладали больные с большим размером зоба, которым заранее планировали повторный курс. В то же время гипертиреоз сохранялся и у 3 пациентов с размером железы 20,9–41,6 мл.

У 5 пациентов с большими размерами щитовидной железы (80–110 мл) применяли двухэтапную схему лечения. Суммарные дозы составили 600–1700 МБк с исходом в эутиреоз и гипотиреоз.

Анализ результатов терапии  $^{131}\text{I}$  в зависимости от функции щитовидной железы до лечения показал, что у 7 из 12 пациентов с исходным гипертиреозом через 3 мес отмечали гипотиреоз, у 5 — эутиреоз; у 3 из 6 больных с исходным эутиреозом развился гипотиреоз, у 1 — эутиреоз, у 2 сохранялся гипертиреоз. Статистический анализ при помощи точного критерия Фишера выявил значимое ( $p = 0,05$ ) отличие в частоте гипертиреоза в этих группах. Других отличий (по возрасту, давности заболевания, 24-часовому захвату  $^{131}\text{I}$ , активности и удельной активности) не выявлено. Объем щитовидной железы у больных с гипертиреозом был больше, чем у пациентов с эутиреозом: соответственно 38 (20; 102) мл и 25 (16; 47) мл ( $p = 0,06$ ). Исходный эутиреоз, являясь более безопасным для пациентов с кардиологической патологией, ухудшает исходы лечения радиойодом. При анализе частот исходов лечения при помощи точного критерия Фишера через 3 мес у больных, разделенных на 2 группы (удельная активность больше

10 МБк/мл и меньше 10 МБк соответственно), выявлены статистически значимые различия в частоте гипотиреоза ( $p = 0,04$ ), в то время как в отношении гипертиреоза таких различий не выявлено ( $p = 0,19$ ).

В результате лечения  $^{131}\text{I}$  пациентов с болезнью Грейвса отмечено значительное уменьшение объема щитовидной железы к 1-му месяцу — до 51,2% (39,7; 79,8) от исходного, а к 6-му месяцу — до 36,9% (32,2; 60,5). Динамика объема щитовидной железы до и после лечения представлена на рис. 4. Снижение секреции тиреоидных гормонов к 3-му месяцу более выражено у пациентов с уменьшением объема щитовидной железы к этому сроку.

На протяжении периода наблюдения не было выявлено транзиторного гипотиреоза (с последующим гипертиреозом). Больные с сохраняющимся гипертиреозом получили повторный курс лечения  $^{131}\text{I}$  с исходом в гипотиреоз. Прогностически неопределенными являлись пациенты с эутиреозом: у 8 из них в дальнейшем сформировался гипотиреоз, у 9 на протяжении 3–12 мес сохраняется эутиреоз, у 3 отмечен рецидив гипертиреоза, требующий повторного назначения  $^{131}\text{I}$ . Именно группа больных с эутиреозом представляет наибольшие сложности ввиду необходимости контроля уровня гормонов и непредсказуемого развития заболевания.

У 2 пациентов после приема  $^{131}\text{I}$  отмечено обострение кардиальной патологии: у 1-го через 7 дней выявлены ЭКГ-признаки мелкоочагового инфаркта миокарда неизвестной давности (в анамнезе стенокардия 4 ФК, ишемический инсульт с афазией), у 2-й дважды имели место пароксизмы мерцательной аритмии, отмечавшиеся и ранее. Развитие данных осложнений, возможно, связано с относительно большой активностью  $^{131}\text{I}$  — 600 МБк, длительной отменой тиамазола перед назначением  $^{131}\text{I}$  (до 12 дней), многолетним предшествующим тиреотоксикозом, наличием сопутствующей коронарной патологии; не исключена и естественная эволюция ишемической болезни сердца.

## Выводы

1. Радиойодтерапия является эффективным и безопасным методом лечения болезни Грейвса.
2. Вероятность достижения благоприятных исходов радиойодтерапии при применении активности 320 (250; 470) МБк через 6–12 мес достигает 61,6–81,9%. Сохраняющийся гипертиреоз свидетельствует о недостаточной активности  $^{131}\text{I}$  и требует повторного назначения препарата.
3. Лечение  $^{131}\text{I}$  можно проводить в состоянии эутиреоза, но при этом ухудшаются исходы терапии.
4. Большие объемы щитовидной железы (до 110 мл) не являются ограничением для радиойодтерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Мельниченко Г. А., Петунина Н. А., Федак И. Р. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — № 1. — С. 28–31.
2. Фадеев В. В., Дроздовский Б. Я., Гусева Т. Н. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2005. — Т. 51, № 1. — С. 3–10.

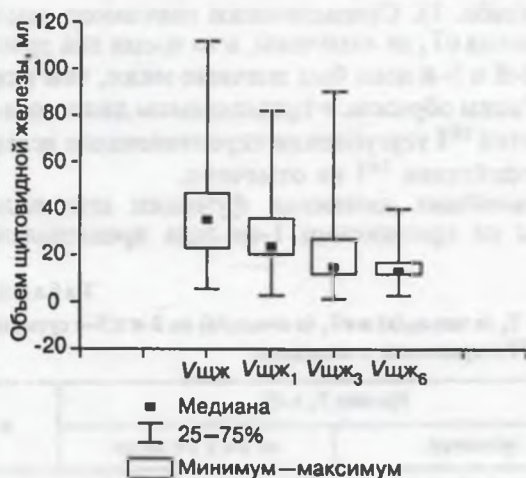


Рис. 4. Динамика объема щитовидной железы до и после лечения радиойодом.

Ищж — исходный объем щитовидной железы; Ищж<sub>1</sub>, Ищж<sub>3</sub>, Ищж<sub>6</sub> — объем щитовидной железы через 1, 3, 6 мес соответственно.

3. Angusti T. et al. // J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 41. — P. 1006—1009.
4. Bonnema S. J., Bennedbaek F. N., Gram J. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 149, N 6. — P. 485—492.
5. Bonnema S. J., Bennedbaek F. N., Veje A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 9. — P. 4439—4444.
6. Bonnema S. J., Bennedbaek F. N., Veje A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006.
7. Burch H. B. et al. // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 121. — P. 553—559.
8. Carlier T., Salaun P. Y., Cavarec M. B. et al. // Nucl. Med. Commun. — 2006. — Vol. 27, N 7. — P. 559—566.
9. Cunnien A. J., Hay I. D., Gorman C. A. et al. // J. Nucl. Med. — 1982. — Vol. 23, N 11. — P. 978—983.
10. Eschmann S. M., Thelen M. H., Dittmann H. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2006. — Vol. 114, N 5. — P. 222—226.
11. Grosso M., Traino A., Boni G. et al. // Cancer Biother. Radiopharm. — 2005. — Vol. 20, N 2. — P. 218—223.
12. Hamburger J. I. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 60. — P. 1019—1024.
13. Hao S. T., Reasner C. A., Becker R. A. // Endocr. Pract. — 2001. — Vol. 7, N 6. — P. 484—485.
14. Henneman G., Krenning E. P., Sankaranarayanan K. // Lancet. — 1986. — Vol. 1. — P. 1369—1372.
15. Holm L. E., Dahlqvist I., Israelson A. et al. // N. Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 303. — P. 188—192.
16. Kendall-Taylor P., Keir M. J., Ross W. M. // Br. Med. J. — 1984. — Vol. 289, N 6441. — P. 361—363.
17. Metso S., Jaatinen P., Huhtala H. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2004. — Vol. 61, N 5. — P. 641—648.
18. Nordyke R. A., Gilbert F. I., Jr. // J. Nucl. Med. — 1991. — Vol. 32. — P. 411—416.
19. Saenger E. L., Thoma G. E., Thomkins E. A. // J. A. M. A. — 1968. — Vol. 205. — P. 147—152.
20. Santos R. B., Romaldini J. H., Ward L. S. // Thyroid. — 2004. — Vol. 14, N 7. — P. 525—530.
21. Shapiro B. // J. Nucl. Med. — 1993. — Vol. 34. — P. 1638—1641.
22. Tajiri J. // Kaku Igaku. — 2005. — Vol. 42, N 2. — P. 115—122.

Поступила 08.02.07

© А. Б. ДАЛМАТОВА, Е. Н. ГРИНЕВА, 2007

УДК 615.357.015.2:615.276.2].03:617.7-02:616.441-008.61].036.8

А. Б. Далматова, Е. Н. Гринева

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕДНИЗОЛОНОМ И ЦИКЛОСПОРИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

ФАЭ и СР ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова

Целью исследования явилась оценка эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном и циклоспорином инфильтративной офтальмопатии (ИО) болезни Грейвса. 24 пациента (15 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 28 лет до 71 года с тяжелой активной офтальмопатией рандомизировали в 2 группы. Пациенты 1-й группы получали пульс-терапию метилпреднизолоном, больные 2-й группы — комбинированную терапию преднизолоном и циклоспорином. Эффективность терапии оценивали по динамике показателей по шкале CAS (clinical activity score), STI (soft tissue inflammation), среднему экзофтальму, степени дисфункции экстраокулярных мышц, суммарному диаметру экстраокулярных мышц по данным компьютерной томографии через 2 нед от начала и через 36 нед после отмены терапии.

Через 2 нед терапии в обеих группах наблюдали снижение CAS, уменьшение воспалительных проявлений мягких тканей по шкале STI, уменьшение среднего экзофтальма. Через 36 нед после отмены терапии показатели пациентов 1-й группы вернулись к исходным, тогда как у пациентов 2-й группы сохранялся достигнутый положительный эффект.

**Ключевые слова:** пульс-терапия, метилпреднизолон, комбинированная терапия, офтальмопатия Грейвса.

*The study was undertaken to evaluate the efficiency of methylprednisolone pulse therapy versus combined therapy with prednisolone and cyclosporine in the treatment of Graves' infiltrative ophthalmopathy. Twenty-four euthyroid patients (15 females and 9 males) aged 28 to 71 years who had severe active ophthalmopathy were randomized into 2 groups. Group 1 patients received pulse therapy with methylprednisolone while Group 2 patients were treated with a combination of prednisolone and cyclosporine. The efficiency of therapy was evaluated by the changes in indices by the clinical activity score (CAS), soft tissue inflammation (STI), average exophthalmos, the dysfunction of extraocular muscles, the total diameter of extraocular muscles by the data of computed tomography 2 weeks before the initiation of therapy and 36 weeks after its discontinuation.*

*Following 2-week therapy, the patients from both groups had lower CAS, diminished inflammatory soft tissue manifestations by the STI scale, and alleviated average exophthalmos. Thirty-six weeks after therapy discontinuation, the values returned to the baseline ones in Group 1 patients whereas the achieved positive effect is retained in Group 2 patients.*

**Key words:** pulse therapy, methylprednisolone, combined therapy, Graves' ophthalmopathy.

Инфильтративная офтальмопатия (ИО) является наиболее распространенным экстрагипоталамическим проявлением аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Она встречается более чем у 50% пациентов с болезнью Грейвса, реже у пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом. Ее проявления варьируются от минимальных до тяжелой офтальмопатии, значительно снижающей качество жизни больных. Тяжелая активная офтальмопатия требует назначения иммуносупрессивной терапии. В течение многих лет препаратами выбора счита-

ются глюкокортикоиды. Они оказывают быстрый эффект, однако при отмене терапии или уменьшении дозы высока вероятность возвращения симптомов офтальмопатии. В литературе опубликованы данные в том, что добавление к терапии циклоспорина как мощного иммуносупрессанта улучшает прогноз пациентов с ИО и снижает вероятность рецидива. Мы провели исследование, в котором сравнили эффективность монотерапии метилпреднизолоном и комбинации преднизолона и циклоспорина у больных ИО.