

Г. А. Герасимов, Г. А. Мельниченко, Н. А. Петунина, И. Р. Федак

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ ТИРЕОТОКСИКОЗА РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ. КОММЕНТАРИИ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ЕВРОПЕЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ

Эндокринологический научный центр РАМН, Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Настоящая лекция является расширенным комментарием к опубликованному выше документу "Перспективы лечения тиреотоксикоза <sup>131</sup>I к 2000 г.", подготовленному группой экспертов Европейской тиреоидологической ассоциации (ЕТА) и выпущенному в свет в 1995 г.

Этот документ, ниже кратко называемый докладом, утвержден ассамблеей ЕТА и согласован с мнением ее членов.

Общеизвестно, что для лечения тиреотоксикоза при диффузном токсическом зобе (ДТЗ) используют 3 метода: медикаментозный (прием тиреостатиков), хирургический и радиологический (назначение радиоактивного йода). Однако на практике выбор средств лечения тиреотоксикоза в России, равно как и в других государствах СНГ, уже давно свелся только к 2 методам — хирургическому и медикаментозному. Лечение <sup>131</sup>I практически выпало из арсенала терапевтических средств при ДТЗ. Подтверждением сказанному является приведенная ниже таблица. Авторы настоящей статьи проанализировали, как часто ведущие эндокринологические клиники Москвы направляли на лечение радиоактивным йодом пациентов ДТЗ в 1995 г. и как на практике выполнялась эта рекомендация эндокринологов.

Крайне незначительное число больных ДТЗ, получивших лечение радиоактивным йодом, связано как с объективными, так и с субъективными факторами. К первым следует отнести явную нехватку медицинских учреждений, проводящих лечение радиоактивным йодом, даже в столице России. На практике в Москве и прилегающих к ней областях это лечение осуществляется только на кафедре медицинской радиологии Российской академии последиplomного образования (бывший ЦОЛИУВ) и в Радиологическом научном центре РАМН в Обнинске. Следует отметить, что

Частота лечения радиоактивным йодом больных ДТЗ в ряде эндокринологических клиник Москвы в 1995 г.

| Клиника                                                                                               | Число больных ДТЗ, лечившихся в 1995 г. | Направление на лечение радиоактивным йодом | Фактически получили лечение радиоактивным йодом |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Терапевтическое отделение Эндокринологического научного центра РАМН                                   | 231                                     | 6 (2,5)                                    | 2 (0,8)                                         |
| Кафедра эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова                                                         | 99                                      | 13 (13)                                    | 5 (5)                                           |
| Кафедра эндокринологии факультета усовершенствования врачей ММА им. И. М. Сеченова (на базе ГКБ № 67) | 98                                      | 1 (1)                                      | —                                               |

Примечание. В скобках — процент больных.

приоритет при лечении радиоактивным йодом в этих учреждениях вполне обоснованно отдается пациентам с раком щитовидной железы и лишь в последнюю очередь принимаются больные с ДТЗ. Среди субъективных причин следует упомянуть крайнюю осмотрительность, с которой в упомянутых клиниках отбирают больных ДТЗ для лечения радиоактивным йодом. Без преувеличения можно сказать, что надо быть очень здоровым человеком, чтобы получить терапию радиоактивным йодом. Наличие сопутствующей соматической патологии и даже умеренно выраженной офтальмопатии у больного ДТЗ практически предопределяет отказ в лечении радиоактивным йодом.

Нельзя также не отметить и настороженного отношения к лечению радиоактивным йодом как самих больных ДТЗ, так и многих врачей — эндокринологов и терапевтов. Насколько обоснованны эти опасения? Безопасно ли лечение радиоактивным йодом для пациента и окружающих его лиц? В каких случаях следует рекомендовать лечение радиоактивным йодом больным ДТЗ? Что надо сделать, чтобы лечение радиоактивным йодом в нашей стране стало более доступным? На эти и другие вопросы мы попытались ответить в настоящей лекции.

Как часто используют лечение радиоактивным йодом при ДТЗ за рубежом? В 1986 г. ЕТА провела опрос своих членов, работавших в разных странах Западной Европы, об используемых ими подходах к диагностике и лечению болезни Грейвса—Базедова (ДТЗ). В рамках довольно обширной анкеты респондентам давалось описание случая неосложненного, впервые выявленного ДТЗ у женщины 40 лет, имевшей детей и не планирующей в будущем беременности. Далее участники анкетирования отвечали на значительное число вопросов, касающихся выбора тактики, диагностики и лечения ДТЗ у данной конкретной больной [4]. Вслед за Европой подобное исследование было проведено в США [7], Японии и ряде других стран. В 1992 г. были опубликованы результаты опроса эндокринологов бывшего СССР, проведенного по анкете ЕТА [1].

В результате анализа результатов этих опросов выявлена следующая картина: если в странах Европы и в Японии в качестве начальной терапии более 70% респондентов избрали назначение тиреостатиков и лишь менее 20% врачей — терапию радиоактивным йодом, то в США, наоборот, более 70% врачей считали целесообразным сразу назначать терапию ДТЗ радиоактивным йодом (даже без предварительного достижения эутиреоза с помощью тиреостатиков). Более того, многие из американских врачей считали необходимым сразу рекомендовать такие дозы радиоактивного



йода, которые были бы способны вызвать состояние гипотиреоза, с дальнейшим назначением обычной заместительной терапии тироксином. Что касается отечественных специалистов, то лишь менее 1% ответивших на вопросы анкеты посчитали целесообразным терапию радиоактивным йодом [3].

В дополнение следует сказать, что федеральные законы США разрешают применять до 30 мКи  $^{131}\text{I}$  в амбулаторных условиях. На практике же для лечения тиреотоксикоза достаточными являются и гораздо меньшие дозы (от 10 до 20 мКи). Достоинствами американского подхода к лечению ДТЗ являются отсутствие необходимости госпитализации пациента в стационар, относительная дешевизна данного метода терапии по сравнению с многократно более дорогим хирургическим лечением. Лечение радиоактивным йодом практически безопасно. Единственным риском является развитие гипотиреоза. Таким образом, описанная выше схема лечения ДТЗ очень привлекательна как для практических врачей, так и для страховых компаний и все более популярных в США "Организаций по поддержанию здоровья".

Иная ситуация складывается в странах Европы. Законы, регулирующие использование радиоактивных веществ и контролирующие загрязнение окружающей среды радионуклидами, в небольших по территории государствах Европы значительно более строги, чем в такой большой стране, как США. Так, в Германии и многих странах Европейского союза при назначении более 3 мКи  $^{131}\text{I}$  больные должны быть госпитализированы в специализированные радиологические отделения больниц с автономной канализацией и системой радиационной защиты. Естественно, это делает лечение многократно более дорогим и менее доступным в силу ограниченности финансовых возможностей системы медицинского страхования.

В Японии в отношении использования радиоактивных веществ после трагедии Хиросимы и Нагасаки также существовало очень настороженное отношение (подобно "последчернобыльскому синдрому" в России, на Украине и в Беларуси). Однако в последние годы отношение к терапии радиоактивным йодом заметно изменилось.

Авторы доклада, живущие и работающие в разных странах Европы, считают целесообразным смягчить имеющиеся в этих странах строгие ограничения на амбулаторное использование радиоактивного йода, что сделает лечение более доступным и дешевым. Тем самым создаются предпосылки для более эффективной терапии больных ДТЗ.

**Насколько безопасно использование радиоактивного йода при лечении ДТЗ для окружающей природной среды и близких больному людей?** Опасность переоблучения окружающих больного лиц и загрязнения природной среды радиоактивным йодом кажется авторам доклада явно преувеличенной. В документе приведена таблица, позволяющая снизить до минимума риск облучения от пациента, получившего терапевтическую дозу радиоактивного йода. После аварии на Чернобыльской АЭС в России были значительно ужесточены требования к радиационной безопасности, что в целом можно только приветствовать. Одна-

ко насколько обоснованными являются ограничения на амбулаторное использование радиоактивного йода в терапевтических целях в нашей стране?

Известно, что  $^{131}\text{I}$  имеет короткий период полураспада (8 сут) и не может привести к значительному и тем более стойкому загрязнению окружающей среды. Радиоактивный йод распадается с выделением в основном  $\beta$ -частиц (именно на этом основан его терапевтический эффект), проникающая способность которых ограничивается 2 мм. Стало быть, серьезной опасности для окружающих эти больные представлять не могут. Радиоактивный йод выводится в основном с мочой. Элементарные правила гигиены позволят радиации не распространиться дальше системы канализации.

Таким образом, если отбросить чисто эмоциональные и субъективные моменты в отношении к "радиации", то использование терапевтических доз радиоактивного йода (в пределах 10–15 мКи) не может создать какой-либо опасности ни для близких больному лиц, ни для окружающей среды.

**Опасно ли лечение радиоактивным йодом для самого больного тиреотоксикозом?** Действительно, в нашем обществе существует значительное предубеждение против использования радиоактивных веществ. Не будем обсуждать здесь, насколько это обоснованно. Сходная ситуация, как было отмечено выше, была характерна для Японии, пострадавшей от атомных бомбардировок. Однако это не помешало в течение последних лет значительно расширить масштабы лечения радиоактивным йодом больных ДТЗ в этой стране.

Основной вопрос, интересующий больных, которым рекомендуется лечение радиоактивным йодом, это возможность его канцерогенного действия. Авторы доклада ссылаются на хорошо документированные исследования, проведенные в разных странах мира, которые однозначно свидетельствуют: такой риск отсутствует. Это касается риска развития как рака щитовидной железы, так и других онкологических заболеваний, в том числе и лейкозов. Действительно, исходом лечения радиоактивным йодом является фиброз щитовидной железы с замещением фолликулярных элементов соединительной тканью. Таким образом происходит как бы "стерилизация" железы, после которой не остается субстрата для развития новообразований. В силу того что радиоактивный йод является  $\beta$ -излучателем с очень низкой проникающей способностью, облучение окружающих щитовидную железу тканей (за исключением, может быть, околощитовидных желез) очень невелико.

Авторы доклада неоднократно подчеркивали, что единственным установленным риском лечения радиоактивным йодом является развитие гипотиреоза. Однако этот исход лечения хорошо прогнозируем, гипотиреоз можно легко выявить еще в субклинической или ранней клинической форме при регулярном определении уровня тиреотропного гормона в крови. Кроме того, гипотиреоз эффективно и без осложнений лечится адекватными дозами тироксина. Таким образом, гипотиреоз можно считать не осложнением, а



прогнозируемым исходом лечения радиоактивным йодом.

Конечно, "идеальный" метод лечения тиреотоксикоза предполагает восстановление эутиреоидного состояния. Однако как часто мы видим это на практике? Согласно современным подходам, лечение тиреостатиками не должно длиться более 18–24 мес. После их отмены частота рецидивов тиреотоксикоза составляет около 60%. Длительный отказ от радикального лечения ДТЗ нередко оборачивается развитием осложнений (в первую очередь кардиальных) вследствие плохой компенсации тиреотоксикоза. Хирургический метод лечения также таит в себе немало осложнений (помимо упомянутого выше гипотиреоза, это гипопаратиреоз, парез возвратного нерва и др.), обзор которых не входит в задачу настоящей публикации. Из сказанного можно сделать вполне тривиальный вывод, что в принципе "идеального" метода лечения тиреотоксикоза при ДТЗ не существует.

Итак, с одной стороны, существует единственный хорошо прогнозируемый и потенциально легко компенсируемый риск при лечении ДТЗ радиоактивным йодом (гипотиреоз) и с, другой стороны, большое число трудно прогнозируемых рисков при медикаментозном и особенно хирургическом лечении. Не этот ли баланс делает столь привлекательным лечение радиоактивным йодом для все более широких слоев европейских эндокринологов?

В связи с этим считаем целесообразным отметить, что используемая на практике в нашей стране схема лечения ДТЗ дробным введением относительно небольших (2–4 мКи) доз  $^{131}\text{I}$  вряд ли научно оправдана. Делается это для предотвращения развития гипотиреоза [2]. Однако, имеющиеся в литературе данные указывают на то, что риск развития позднего гипотиреоза зависит не от схемы введения радиоактивного йода, а только от его суммарной дозы. Кроме того, в течение всего курса дробного введения радиоактивного йода больные ДТЗ не должны получать тиреостатики, которые могут снизить поглощение  $^{131}\text{I}$ . Даже при однократном введении относительно больших (10–20 мКи) доз радиоактивного йода больные остаются в состоянии гипертиреоза в течение нескольких месяцев и получают тиреостатическую терапию. Стоит ли без необходимости надолго оставлять в состоянии декомпенсации тиреотоксикоза больных ДТЗ, если назначение адекватной разовой дозы радиоактивного йода может их эффективно излечить?

**Какие ограничения могут существовать для лечения ДТЗ радиоактивным йодом?** По мнению авторов доклада, противопоказания к лечению ДТЗ радиоактивным йодом исчерпываются наличием беременности и грудным вскармливанием, рекомендовано также предпринимать меры для того, чтобы предотвратить наступление беременности в ближайшие 4 мес после лечения радиоактивным йодом. Такого рода ограничения вполне обоснованы тем, что радиоактивный йод, попадая в организм плода или новорожденного трансплацентарно или с грудным молоком, будет концентрироваться в щитовидной железе, приводя к развитию гипотиреоза. Этого осложнения нетрудно из-

бежать при тщательном обследовании женщин до лечения, подборе при необходимости эффективных контрацептивных средств. Женщинам, вскармливающих младенцев грудью, целесообразно либо прекратить грудное вскармливание, либо отложить на некоторый срок лечение радиоактивным йодом.

Более сложным является вопрос о возможности лечения радиоактивным йодом ДТЗ у детей. Этот метод нашел достаточно широкое применение для лечения тиреотоксикоза в детском возрасте в США [5]. Недавно опубликованные результаты анкетирования педиатров и эндокринологов из 22 стран Европы показали, что 18% врачей назначают терапию радиоактивным йодом детям в случае рецидива ДТЗ после хирургического лечения и реже — при рецидиве тиреотоксикоза после медикаментозной терапии [6]. У нас в стране радиоактивный йод у детей применяют исключительно для лечения распространенных форм рака щитовидной железы после хирургического удаления основной опухоли. На наш взгляд, при неуспехе лечения тиреостатиками, больших размерах зоба у детей в первую очередь показано хирургическое лечение ДТЗ. При этом объем резекции ткани железы должен быть выбран таким образом, чтобы практически исключить возможность рецидива и необходимость повторной операции на щитовидной железе. При таком подходе практически не остается места для лечения радиоактивным йодом рецидивов тиреотоксикоза в детском возрасте.

Относительным противопоказанием к лечению радиоактивным йодом у взрослых лиц может быть большой размер зоба. При относительно больших (более 40 мл) размерах зоба у больных ДТЗ назначение радиоактивного йода может быть нецелесообразным, так как для блокады функции щитовидной железы потребуется слишком значительная доза радиоактивного йода. В этих случаях следует рекомендовать хирургическое лечение ДТЗ.

Нередко больным ДТЗ отказывают в лечении радиоактивным йодом из-за наличия сопутствующей патологии (например, заболеваний желудочно-кишечного тракта, почек и др.), а также эндокринной офтальмопатии. По нашему мнению, такие ограничения необоснованны. Можно согласиться, что при обострении язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки (при наличии "открытой" язвы при гастроскопии), хронического пиелонефрита больные требуют адекватного предварительного лечения, и назначение  $^{131}\text{I}$  можно отложить до заживления язвы или стихания пиелонефрита. Что же касается эндокринной офтальмопатии, то, во-первых, до настоящего времени не существует достоверных данных об ухудшении течения этой патологии после лечения радиоактивным йодом. Во-вторых, многие специалисты для профилактики ухудшения течения эндокринной офтальмопатии перед хирургическим лечением ДТЗ или назначением радиоактивного йода рекомендуют проведение терапии глюкокортикоидами и/или наружное облучение орбит.

**Когда целесообразно использовать лечение радиоактивным йодом при ДТЗ?** Современные эти-



ческие нормы (не закрепленные пока юридически в нашей стране) требуют того, чтобы пациент был ознакомлен со всеми возможными методами лечения и сделал самостоятельный сознательный выбор. У врача при этом остается право рекомендовать больному тот или иной метод лечения, но при этом не диктовать свою волю.

Следует расширить имеющиеся в настоящее время показания к лечению радиоактивным йодом.

1. Согласно существующим с 1960-х годов рекомендациям [2], показаниями к терапии радиоактивным йодом являются только тяжелые и осложненные формы тиреотоксикоза и рецидивы ДТЗ после медикаментозного и хирургического лечения. Однако учитывая высокую эффективность и быстрое исчезновение явлений тиреотоксикоза, лечение радиоактивным йодом можно также рекомендовать больным с **впервые выявленным ДТЗ**.

2. Следует отказаться и от ничем не обоснованных в настоящее время **возрастных ограничений** для лечения радиоактивным йодом. В старых руководствах [2] радиоактивный йод для лечения ДТЗ рекомендовали использовать только у пациентов (мужчин и женщин) старше 45 лет. Вместе с тем большинство больных ДТЗ — это женщины в возрасте от 20 до 40 лет. Поскольку  $^{131}\text{I}$  не имеет доказанного тератогенного эффекта, нет необходимости ограничивать возможности эффективного лечения больных ДТЗ репродуктивного возраста. Одновременно следует вновь подчеркнуть, что у женщин детородного возраста необходимо исключить возможность назначения радиоактивного йода во время беременности. С этой целью непосредственно перед приемом радиоактивного йода следует провести экспресс-тест для диагностики беременности с помощью тест-полосок для определения уровня хорионического гонадотропина в моче, которые в настоящее время имеются в аптечной сети. Во избежание беременности в первые 4 мес после лечения радиоактивным йодом желательно рекомендовать женщинам использовать эффективные противозачаточные средства (например, гормональные контрацептивы).

При **впервые выявленном ДТЗ** в качестве начальной терапии следует рекомендовать прием тиреостатических препаратов в адекватных дозах, причем поддерживающий этап лечения должен быть не менее 12 мес. Вместе с тем такая длительная терапия не всегда возможна. У больных могут развиваться побочные реакции на фоне приема тиреостатиков (аллергические реакции, лейкопения, агранулоцитоз и др.), ряд больных по разным причинам не склонны к соблюдению режима длительной медикаментозной терапии. Этим пациентам можно рекомендовать лечение радиоактивным йодом.

**Рецидив тиреотоксикоза на фоне медикаментозного лечения ДТЗ**, особенно после отмены терапии через 12—18 мес лечения, может указывать на

отсутствие иммунологической ремиссии. Продолжение медикаментозной терапии при этом не повысит вероятности в будущем достигнуть иммунологической и клинической ремиссии заболевания. Довольно часто рецидивы тиреотоксикоза возникают у больных вследствие нарушения ими режима лечения. В этих случаях также целесообразно рекомендовать пациенту более радикальный и быстрый метод достижения эутиреоза. Выбор при этом исчерпывается хирургическим лечением и терапией радиоактивным йодом. По нашему мнению, радиоактивный йод целесообразно назначать больным с рецидивом ДТЗ при относительно небольшом (менее 40 мл) объеме щитовидной железы. При большей величине зоба целесообразно отдать предпочтение хирургическому лечению ДТЗ.

Наиболее весомым показанием к лечению радиоактивным йодом является **рецидив тиреотоксикоза после оперативного лечения ДТЗ**. Учитывая очень высокий риск осложнений (гипопаратиреоз, парез возвратного нерва) после повторного оперативного вмешательства на щитовидной железе, целесообразно рекомендовать пациенту лечение именно радиоактивным йодом.

Подводя итог сказанному, нельзя не остановиться на организационной стороне вопроса. Как уже было упомянуто выше, лечение радиоактивным йодом ограничено в связи с отсутствием специально оборудованных отделений для лечения больных изотопами в открытом виде. Строительство и оборудование такого рода отделений требуют вложения значительных средств, что вряд ли реально в современных условиях. С другой стороны, в этом и нет необходимости. Авторы доклада рекомендуют более широко использовать амбулаторный подход при лечении ДТЗ радиоактивным йодом. При соблюдении элементарных норм защиты прием радиоактивного йода не создаст опасности ни для окружающих, ни для природной среды.

Очевидно, Национальному комитету по радиационной защите Российской Федерации следует рассмотреть вопрос о нормах амбулаторного использования радиоактивного йода. Результатом этого будет значительное улучшение качества лечения больных с заболеваниями щитовидной железы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Юденич О. Н. др. // Тер. арх. — 1992. — № 10. — С. 58—62.
2. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. В. Г. Баранова. — Л. 1977. — С. 389—390.
3. Gerasimov G., Judenitch O., Yurieva N. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1992. — Vol. 15, N 7. — P. 513—517.
4. Glinier D., Hesch D., Lagasse R., Laurberg P. // Acta Endocrinol. — 1987. — Vol. 185. — Suppl. — P. 9—37.
5. Levy W., Schumacher O., Gupta M. // Cleveland Clin. J. — 1988. — Vol. 55. — P. 373—382.
6. Perrild H., Gruters-Kieslich A., Feld-Rasmussen U. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 131. — P. 467—473.
7. Solomon B., Glinier D., Lagasse R., Wartofsky L. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 1518—1524.

Поступила 21.03.96