

1. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Гончаров Г. Ф. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы. — М., 1994.
2. Калинин А. П., Левит И. Д., Рафибеков Д. С. // Хирургия. — 1993. — № 12. — С. 3—8.
3. Семиков В. И. Прогностический индекс и выбор объема оперативного вмешательства у больных дифференцированным раком щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
4. Belanger R., Matte R., Garipey G. // Ann. Endocrinol. — 1995. — Vol. 56, N 2. — P. 107—110.
5. Brkljacic B., Cuk V., Tomic-Brsac H. et al. // J. clin. Ultrasound. — 1994. — Vol. 22, N 2. — P. 71—76.
6. Gal I., Solymosi T., Lukacs Gy. // World Congress of Surgery, 36-th: Abstracts. — Lisbon, 1995. — P. 197; N 788.
7. Hurley D. L., Gharib H. // Geriatrics. — 1995. — Vol. 50, N 6. — P. 24—26, 29—31.
8. Karmakar T., Dey P. // Diagn. Cytopathol. — 1995. — Vol. 12, N 2. — P. 148—151.
9. Kuma K., Matsuzuka F., Yokozawa T. et al. // World J. Surg. — 1994. — Vol. 18, N 4. — P. 495—499.
10. Lean C. L., Delbridge L., Russell P. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 4. — P. 1306—1311.
11. Lucas A., Llatjos M., Salinas I. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132, N 6. — P. 677—680.
12. Rodriguez J. V., Parrilla P., Sola J. et al. // Brit. J. Surg. — 1994. — Vol. 81. — P. 1151—1154.
13. Sloan D. A., Schwartz R. W., McGrath P. C., Kenady D. E. // Curr. Opin. Oncol. — 1995. — Vol. 7, N 1. — P. 47—55.
14. Takashima S., Fukuda H., Kobayashi T. // J. clin. Ultrasound. — 1994. — Vol. 22, N 9. — P. 535—542.
15. Van-Hee R., Ysebaert D., Roeyen G. et al. // Acta chir. belg. — 1995. — Vol. 95, N 2. — P. 67—71.
16. Wiersinga W. M. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132, N 6. — P. 661—662.

Поступила 29.05.97

© А. Т. БАЛАШОВ, А. А. МЯСНИКОВ, 1998

УДК 616-006.442/443-085.061:616.441]-07

А. Т. Балашов, А. А. Мясников

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА

Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии (зав. — проф. А. Т. Балашов) Петрозаводского государственного университета и Республиканская больница Республики Карелия

Обследовано 212 больных лимфогранулематозом в различные сроки после комплексного лечения. Гипотиреотический статус констатирован у 19,8% больных, гиперплазия щитовидной железы — у 5,4%. Установлено отсутствие влияния полихимиотерапии на частоту выявляемых осложнений. Приведены данные о зависимости частоты и тяжести гипотиреозов, развившихся после комплексной терапии лимфогранулематоза, от возраста больных на момент облучения, введения йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов, дозы облучения на щитовидную железу. Определены показания к заместительной терапии тиреоидными гормонами.

A total of 212 patients with Hodgkin's disease were examined in different periods after multiple-modality treatment. Hypothyroid status was established in 19.8% and thyroid hyperplasia in 5.4% patients. Polychemotherapy did not affect the incidence of complications. The incidence and severity of hypothyroidism after multiple-modality treatment of Hodgkin's disease depend on the patient's age by the moment of radiation exposure, administration of iodine-containing x-ray contrast agents, and dose of the thyroid exposure. Indications for substitution therapy with thyroid hormones are defined.

В последние 3 десятилетия резко изменился прогноз при лимфогранулематозе (ЛГМ). Современная противоопухолевая терапия позволяет добиться ремиссии или излечения почти у 80% больных. Однако нередко цена излечения становится слишком высокой, поэтому при выборе того или иного метода лечения целесообразно наряду с критериями эффективности учитывать и статистический риск повреждения различных органов.

Различные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) у больных, получавших лечение по поводу ЛГМ, описываются достаточно часто [2, 6, 13]. Наиболее распространенным и изученным является гипотиреоз, частота которого колеблется от 5 до 66% [1, 2]. Столь существенные колебания обусловлены в первую очередь различными критериями диагностики, неоднозначной интерпретацией результатов биохимического исследования [1, 8, 12].

Временной пик развития гипотиреоза после облучения неизвестен. Одни авторы [3, 10, 11] обнаружили наиболее частое развитие дисфункции ЩЖ через 5 лет после окончания терапии, другие либо не выявляли связи со временем после облучения, либо наблюдали восстановление функции железы через 3—5 лет после лечения больных с биологическими признаками гипотиреоза [5, 11].

Имеются данные о корреляции между тяжестью поражения ЩЖ и интервалом между выполнением лимфографии и проведением облучения [7, 9, 11]. Возможно, длительное действие рентгеноконтрастного вещества усиливает митотическую активность клеток ЩЖ, делая ее более чувствительной к облучению.

Лучевые дозы на ЩЖ колеблются в пределах 30—45 Гр и существенного влияния на частоту гипотиреоза не оказывают [1, 10]. Лишь некоторые авторы [12, 15] сообщают о том, что при дозе на ЩЖ менее 40 Гр тяжесть и частота поражения меньше, а Р. Valagussa и соавт. [12] не выявили ни одного субклинического гипотиреоза при дозах менее 30 Гр.

С. Нансcock и соавт. [5] чаще наблюдали нарушение функции ЩЖ у больных до 20 лет (48%), чем у пожилых (33%), в то время как другие авторы [11, 12] связи с возрастом не нашли. Роль полихимиотерапии (ПХТ) в развитии гипотиреоза окончательно не выяснена. Большинство авторов считают, что она не оказывает дополнительного угнетающего действия на функцию ЩЖ [5, 8, 12].

Клинически явный или проявляющийся одновременным повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и снижением уровня тироксина

(Т₄) гипотиреоз, без сомнения, нуждается в заместительной терапии. Необходимость заместительной терапии при изолированном повышении содержания ТТГ не доказана, но требует уточнения, так как возрастает риск рака, индуцированного хронической стимуляцией ТТГ. В литературе мы встретили единичные описания возникновения после облучения сравнительно высокими дозами радиации рака ЩЖ [8, 11]. Поскольку период с момента облучения до развития рака составляет 10—30 лет, не исключено, что в ближайшее время можно ожидать увеличения числа подобных сообщений.

Имеются данные о развитии тиреотоксикоза после облучения по поводу ЛГМ [5, 8]. Считают, что облучение способствует высвобождению антигенов ЩЖ, которые стимулируют образование специфических антител, в свою очередь стимулирующих ЩЖ. Однако было бы преждевременным утверждать, что этиологическая роль облучения в данных случаях доказана.

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, посвященные возникающему после лучевой терапии гипотиреозу, не только точно не установлена его частота, но и не определены факторы, способствующие его возникновению. С этой целью предпринято настоящее исследование.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач в различные сроки после окончания комплексной терапии обследовано 212 больных ЛГМ. Возраст больных колебался от 5 до 63 лет, мужчин было 98, женщин — 114. Всех больных подвергали лучевой терапии, захватывающей область шеи. Во всех случаях накладывали гортанный блок, перекрывающий перешеек ЩЖ, однако большая часть ее находилась в зоне облучения. Доза, пришедшаяся на ЩЖ, составляла 36—48 Гр. После лучевой терапии всем больным назначали ПХТ по схемам COPP и CMVP.

Тиреоидный статус оценивали радиоиммунологически по уровню сывороточного Т₄, трийодтиронина (Т₃), ТТГ с использованием тест-наборов РИО-Т₄-ПГ, РИО-Т₃-ПГ (ИБОХ, СССР) и аналогичных наборов фирмы "Bic-mallincrot" (ФРГ). Срок наблюдения за больными после облучения составлял 12—108 мес. Контрольную группу составили 48 доноров без семейных тиреоидопатий.

Воздействие ПХТ на ЩЖ оценивали на основании исследования статуса у 27 больных с неходжкинскими лимфомами, подвергавшихся лечению по аналогичным или более жестким химиотерапевтическим схемам, но без предварительной и последующей телегамматерапии.

Результаты и их обсуждение

Изменения тиреоидного статуса установлены у 42 (19,8%) больных. Явный гипотиреоз по клинико-биохимическим характеристикам диагностирован лишь у 4 (1,9%) больных, у 31 (14,6%) установлено достоверное повышение уровня ТТГ ($19,3 \pm 2,5$ МЕД) при нормальном содержании Т₄ ($136,14 \pm 29,76$ нмоль/л), а у 7 (3,3%) больных с клиникой эутиреоза определено одновременное

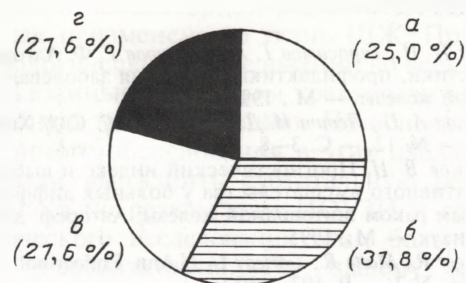


Рис. 1. Зависимость гипотиреоидного статуса после лучевой терапии от возраста больных.

а — больные моложе 20 лет; б — больные 21—30 лет; в — больные 31—40 лет; г — больные старше 40 лет. В скобках — частота снижения функции ЩЖ (в %).

повышение уровня ТТГ ($27,1 \pm 5,4$ МЕД) и снижение содержания Т₄ ($52,33 \pm 14,92$ нмоль/л).

Не отмечено статистически достоверных различий в частоте развития гипотиреоза у мужчин (18) и женщин (24) — 18,3 и 21% соответственно.

Риск развития гипотиреоза через 9 лет после облучения у больных, получивших дозу облучения на ЩЖ менее 40 Гр, составил 18,2%, 40—44 Гр — 19,1% и 45—48 Гр — 23,8% ($p > 0,05$).

Отсутствие связи между частотой и степенью гипотиреоза и дозой облучения в исследуемых пределах подчеркивается тем, что более выраженный гипотиреоидный статус (повышение уровня ТТГ и одновременное снижение содержания Т₄) определялся у больных, подвергшихся меньшей лучевой нагрузке (36—44 Гр) по сравнению с изолированным повышением уровня ТТГ у всех больных с субклиническим гипотиреозом, получивших дозу облучения 45—48 Гр.

Более частого снижения функции ЩЖ можно ожидать у молодых пациентов, так как к 15—18 годам ЩЖ не достигает полного развития. Продолжающееся в этом возрасте деление клеток может делать ЩЖ более подверженной радиационному разрушению.

На рис. 1 приведены данные о частоте снижения функции ЩЖ у больных разного возраста.

Если в первом нашем сообщении [1] мы не выявили различий в частоте гипотиреоза у больных разных возрастных групп, то при увеличении времени после облучения и обработке данного материала мы отметили статистически достоверное увеличение частоты гипотиреозов у больных моложе 35 лет. Эти данные согласуются с результатами, полученными другими авторами [5].

Вероятность постлучевого гипотиреоза в зависимости от сроков после облучения представлена на рис. 2.

Наиболее резкое повышение частоты гипотиреоза (с 9,7 до 31,1%) отмечено через 3 года после лечения. В дальнейшем частота гипотиреоза возрастала незначительно, составляя в среднем 30% в общей группе больных, подвергшихся облучению.

Мы не обнаружили статистически достоверного влияния йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов на частоту выявления постлучевого гипотиреоза. Из 212 обследованных предлучевые рентгеноконтрастные исследования (ангио- и лимфография) осуществлены у 33. У 7 (21,2%) пациентов установлен гипотиреоидный статус. Среди 179

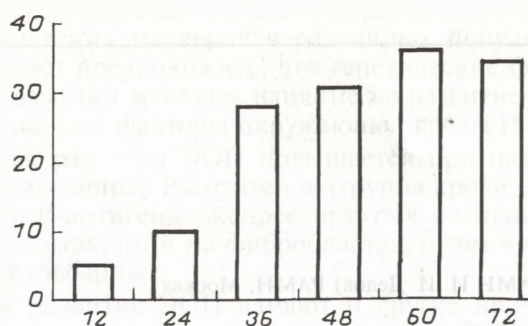


Рис. 2. Вероятность развития гипотиреоза в зависимости от сроков после облучения.

По оси ординат — вероятность развития гипотиреоза (в %); по оси абсцисс — срок после облучения (в мес).

больных, не подвергавшихся рентгеноконтрастным исследованиям до облучения, гипотиреоз констатирован у 35 (19,5%).

Большинство исследователей отрицают влияние химиотерапии на тиреоидный статус. Ни у одного из 27 больных, получавших ПХТ в связи с неходжкинскими лимфомами, и ни у одного из 21 ребенка, наблюдавшегося нами по поводу острого лимфобластного лейкоза, не отмечено изменений показателей тиреоидного статуса (сроки наблюдения после лечения сопоставимы).

Корригирующую терапию тиреоидными гормонами проводили у больных с клинически явным гипотиреозом и одновременно установленным повышением уровня ТТГ и снижением содержания T_4 . При повторном (через 12 мес) исследовании изменений показателей тиреоидного статуса у этих больных не выявлено.

Тиреоидную терапию не проводили у 15 из 31 больного с исходно определенным изолированным повышением уровня ТТГ. Ни у одного из 15 обследованных не отмечено спонтанной нормализации уровня ТТГ в течение 25 мес. Кроме того, у 4 больных к 24-му месяцу определено достоверное снижение содержания T_4 , а у 1 больной развился явный гипотиреоз. Остальным 16 больным с аналогичными критериями диагностики гипотиреоза с момента выявления повышения уровня ТТГ проводилась заместительная терапия. У 7 из 16 больных поддерживающая терапия в последующем прекращена в связи с нормализацией уровня ТТГ (срок наблюдения более 2 лет). Следовательно, корригирующую тиреоидную терапию, по нашему мнению, следует проводить не только в случаях клинически несомненных проявлений постлучевого гипотиреоза, но и при первоначальном выявлении изолированного повышения уровня ТТГ. Такая ранняя тиреоидная терапия рациональна, так как не только позволяет избежать прогрессирования гипотиреоза, но и предупреждает возможность развития рака щитовидной железы, индуцированного многомесячной стимуляцией секреции ТТГ.

Среди наших пациентов не выявлено ни одного случая рака ЩЖ и случаев гипертиреоза.

При пальпаторном исследовании ЩЖ гиперплазия ее выявлена у 11 пациентов: у 4 с гипотиреоидным и 7 с эутиреоидным статусом (при этом у всех пациентов с эутиреоидным статусом обнаружены узлы). Всем 11 пациентам проведено биохимическое, радионуклидное и ультразвуковое исследование, 2 — цитологическое исследование. Во всех случаях исключен рак ЩЖ, оперативное вмешательство произведено 2 больным. При морфологическом исследовании констатирован фиброз ткани ЩЖ, хотя биохимических признаков гипофункции железы не выявлено.

Выводы

1. Гипотиреоз разной степени выраженности является нередким осложнением терапии ЛГМ, и ожидаемый риск его возникновения у излеченных больных составляет около 20% (19,8% в нашем исследовании).
2. Доза облучения ЩЖ в диапазонах, используемых для лечения ЛГМ, применение йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов, ПХТ не отражаются на частоте постлучевого гипотиреоза.
3. Риск развития гипотиреоза достоверно повышен через 36 мес после облучения, вместе с тем у больных моложе 35 лет снижение функции ЩЖ развивается чаще, чем в более старших возрастных группах.
4. Выявление изолированного повышения уровня ТТГ служит достаточным основанием для заместительной тиреоидной терапии с целью предупреждения дальнейшего прогрессирования гипотиреоза.
5. Другие виды патологии ЩЖ, кроме гипотиреоза, являются редкими осложнениями терапии ЛГМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мясников А. А., Лившиц А. Х., Менделеев И. М. // Тер. арх. — 1988. — № 5. — С. 59—62.
2. Barton M., Boyages J., Crennan E. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31, N 2. — P. 227—236.
3. Carr R., Livolsi F. // Cancer. — 1989. — Vol. 64, N 4. — P. 825—829.
4. Dobbs H. J. // Clin. Oncol. — 1983. — Vol. 9. — P. 51—54.
5. Hancock S., Cox R., McDougall I. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325. — P. 599—605.
6. Hunger S., Link M., Donaldson S. // J. clin. Oncol. — 1994. — Vol. 12, N 10. — P. 2160—2166.
7. Loeffler J., Tarbell N., Garber J., Mauch P. // Int. J. Oncol. Biol. Phys. — 1988. — Vol. 14. — P. 175—178.
8. Mortimer R., Hill G., Galligan J. et al. // Aust. N. Z. J. Med. — 1986. — Vol. 16. — P. 347—351.
9. Peerboom P. F., Hassink E. A., Melkert R. et al. // Eur. J. Cancer. — 1992. — Vol. 28A, N 10. — P. 1716—1718.
10. Porter A., Ostrowski M. // J. R. Soc. Med. — 1988. — Vol. 81. — P. 45—46.
11. Schimpff S., Diggs C., Wiswell J. et al. // Ann. intern. Med. — 1980. — Vol. 92. — P. 91—98.
12. Valagussa P., Santoro A., Bonadonna G. // Ann. Oncol. — 1992. — Vol. 3, Suppl. 4. — P. 111—115.
13. Zanini M., Viviani S., Santoro A. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1994. — Vol. 30, N 4. — P. 813—819.

Поступила 20.03.97