

Клиническое течение эндокринной офтальмопатии при болезни Грейвса в зависимости от эффекта радиоiodтерапии

М.С. ШЕРЕМЕТА¹, Н.Ю. СВИРИДЕНКО¹, И.М. БЕЛОВАЛОВА¹, П.И. ГАРБУЗОВ²

The clinical course of endocrine ophthalmopathy in patients presenting with Graves' disease depending on the effect of radioiodine therapy

M.S. SHEREMETA, N.YU. SVIRIDENKO, I.M. BELOVALOVA, P.I. GARBUZOV

¹ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва; ²Медицинский радиологический научный центр РАМН, Москва

Исследовали течение эндокринной офтальмопатии (ЭОП) после радиоiodтерапии (РИТ) болезни Грейвса в зависимости от наличия или отсутствия эффекта от РИТ (пострадиационного гипотиреоза), определяли факторы риска прогрессирования ЭОП после РИТ. В проспективном исследовании участвовали 38 пациентов (76 глаз). В зависимости от исхода РИТ пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 19 больных (38 глаз) с сохранившимся тиреотоксикозом, продолжающие принимать тиреостатики, 2-я группа — 19 пациентов (38 глаз), у которых на ранних сроках после РИТ (3 и 6 мес) развился гипотиреоз, и они получали заместительную терапию левотироксिनном. Достижение пострадиационного гипотиреоза имело существенное значение для клинического течения ЭОП. В 1-й группе ЭОП оставалась активной на протяжении всего срока наблюдения (12 мес); интегральный показатель тяжести ЭОП существенно не изменился. Во 2-й группе после развития гипотиреоза активные формы ЭОП не выявлялись, интегральный показатель тяжести ЭОП значительно снизился. Через 12 мес в 1-й группе уровень антител к рецептору ТТГ (АТ рТТГ) оказался существенно выше, чем во 2-й группе. После РИТ скорость регрессии симптомов ЭОП определяется эффективностью абляции щитовидной железы. Персистенция АТ рТТГ ≥ 10 Ед/л ассоциирована с ухудшением течения ЭОП после РИТ.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, радиоiodтерапия.

The primary objective of the present work was to study the clinical course of endocrine ophthalmopathy (EOP) following radioiodine therapy (RIT) of Graves' disease (GD) and depending on its effect (development of post-radiation hypothyroidism). The secondary objective was to determine risk factors of EOP progression after radioiodine therapy. This prospective study included 38 patients (76 eyes) allocated to two groups. The patients of group 1 ($n=19/38$ eyes) presented with thyrotoxicosis at each visit and continued to use thyrostatic agents; those in group 2 ($n=19/38$ eyes) had hypothyroidism at its early stages (3 and 6 months) and were given substitution therapy with levothyroxin. The development of post-radiation hypothyroidism was shown to strongly influence the clinical course of EOP. In the patients of group 1, EOP remained active throughout the entire observation period (12 months) in the absence of appreciable variations of its integral severity index. In group 2, the same index decreased significantly, but active forms of EOP could be detected by the time of onset of hypothyroidism (6 months) ($p=0.0000$). After 12 months, the level of anti-TSH receptor antibodies in the patients of group 1 was significantly higher than in those of group 2 (10.8 ± 8.3 and 2.9 ± 2.0 respectively, $p=0.0003$). The regression rate of EOP symptoms following radioiodine therapy (RIT) of Graves' disease was a function of the efficacy of thyroid ^{131}I radioablation. It is concluded that persistence of anti-TSH receptor antibodies was responsible for the deterioration of the clinical picture of endocrine ophthalmopathy after radioiodine therapy.

Key words: endocrine ophthalmopathy, Graves' disease, radioiodine therapy.

Радиоiodтерапия (РИТ) — наиболее эффективный, безопасный и экономически выгодный метод лечения болезни Грейвса (БГ). Этот метод позволяет избежать травмирующей предельно субтотальной или тотальной струмэктомии, а также послеоперационных осложнений, трудно поддающихся медикаментозному лечению. РИТ не имеет альтернативы при тяжелых формах тиреотоксикоза с высоким риском оперативного лечения и непереносимостью лекарственных препаратов [1]. В медицинской практике РИТ применяется более 60 лет. Однако продолжает активно дискутироваться вопрос о целесообразности применения РИТ в лечении БГ с проявлениями эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Целью РИТ является разрушение тиреоци-

тов, достаточное для ликвидации тиреотоксикоза и достижения стойкого гипотиреоза [2]. В то же время имеются сообщения, что в 15—37% случаев РИТ провоцирует развитие или ухудшает течение ЭОП [3, 4]. К сожалению, при проведении РИТ по поводу БГ расчет терапевтической активности не гарантирует достижение стойкого эутиреоза и не предотвращает развития гипотиреоза; возможно также сохранение тиреотоксикоза после облучения.

Цель настоящей работы — исследование течения ЭОП после РИТ у пациентов с БГ в зависимости от наличия или отсутствия эффекта от РИТ (пострадиационного гипотиреоза), а также определение факторов риска прогрессирования ЭОП после лечения ^{131}I .

Материал и методы

В проспективном исследовании участвовали 38 пациентов с БГ (76 глаз). В зависимости от исхода РЙТ пациенты были разделены на две группы. 1-ю группу составили 19 больных (38 глаз), у которых после РЙТ сохранялся тиреотоксикоз при всех визитах и они продолжали принимать тиреостатики. Во 2-ю группу вошли 19 пациентов (38 глаз), у которых на ранних сроках наблюдения после РЙТ (3 и 6 мес) развился гипотиреоз, и им была назначена заместительная терапия левотироксином. Отдельно была проанализирована группа пациентов (10 человек, 20 глаз), у которых гипотиреоз развился в первые 3 мес после РЙТ. Пациенты 1-й и 2-й групп перед РЙТ не различались по возрасту — 41,4 года (17; 61) и 42,4 года (22; 62), индексу массы тела (ИМТ), количеству курящих в группах, стажу — ЭОП 23,5 мес (6; 72) и 26,0 мес (6; 120) и длительности лечения тиреотоксикоза ($p > 0,1$ для всех параметров). Средний уровень АТ рТТГ в обеих группах не имел достоверных отличий — 19,8 (0,02; 128) Ед/л и 17,6 (1,48; 67) Ед/л ($p = 0,696$).

Группы различались средней введенной T_A ($13,1 \pm 5,3$ мКи и $10,7 \pm 5,6$ мКи соответственно; $p = 0,056$), средним объемом щитовидной железы (ЩЖ): 40,4 мл (6,4; 60) и 26,4 мл (5,4; 82) ($p = 0,003$), активностью ЭОП [1-я группа — 3,9 балла (2; 7), 2-я группа — 3,3 балла (2; 6), $p = 0,023$]; в 1-й группе больных с активной формой ЭОП было больше ($\chi^2 = 7,516$, $p = 0,006$). В 1-й группе преобладали пациенты с более выраженными симптомами ЭОП, что выражалось более высоким интегральным показателем тяжести ЭОП ($1,1 \pm 0,6$ и $0,5 \pm 0,6$ соответственно, $p = 0,0007$) и большей частотой выявления признаков оптической нейропатии ($\chi^2 = 11,400$, $p = 0,001$). Критерием исключения являлись тяжелые формы ЭОП, требующие экстренного лечения.

Диагностику БГ и контроль лечения проводили на базе ФГУ ЭНЦ: уровни ТТГ, свТ4, свТ3 определяли на автоматическом анализаторе Vitros («Johnson & Johnson»). Границы нормы для базального уровня ТТГ 0,25—3,5 мЕд/л, свТ4 9,0—20,0 пмоль/л, свТ3 4,26—8,1 пмоль/л.

УЗИ ЩЖ проводили на ультразвуковом сканере Hewlett Packard Image Point НХ датчиком с переменной частотой 7,5—10 МГц, а также в режиме доплеровского исследования. АТ рТТГ определяли радиорецепторным методом с использованием свиного рТТГ на наборах Brahms (Германия). Границы нормы для определения АТ рТТГ: до 1 Ед/л — отрицательный результат, 1—1,5 Ед/л — серая зона, более 1,5 Ед/л — положительный результат.

Офтальмологические исследования проводились в офтальмологическом отделении ЦКБ РАН (зав. — д.м.н. В.Г. Лихванцева). Всем пациентам выполнялась визометрия, тонометрия, биомикроскопия, компьютерная периметрия, экзофтальмо-

метрия, офтальмоскопия. Наличие диплопии оценивали по шкале Гормана [5]. Активность и тяжесть верифицировали соответственно рекомендациям EUGOGO [6]. Активность ЭОП оценивалась по шкале клинической активности CAS [7, 8]. CAS ≥ 3 указывал на активную стадию ЭОП. Тяжесть ЭОП оценивали по классификации NOSPECS [9], выделяя легкую, среднюю и тяжелую степень заболевания соответственно рекомендациям EUGOGO.

РЙТ проводили на базе отделения Радиохирургического лечения открытыми радионуклидами (зав. — д.м.н. В.В. Крылов), МРНЦ РАМН (Обнинск). Наблюдение осуществлялось через 3, 6 и 12 мес после РЙТ.

Компьютерный анализ полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, «SAS Institute Inc.», США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики, включая корреляционный анализ и анализ таблиц сопряженности, а также различные типы межгруппового сравнения распределений изучаемых показателей. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде $M \pm SD$ (M — средняя арифметическая, SD — среднеквадратичное отклонение) или Me [25; 75] (Me — медиана, 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Через 3 мес после РЙТ тиреотоксикоз сохранялся у большинства пациентов 1-й группы (68,4%), несмотря на прием тиреостатиков, и только у 21% пациентов 2-й группы (без лечения). Через 6 и 12 мес тиреотоксикоз выявлялся в 1-й группе на фоне приема тиреостатиков (32 и 30%) и во 2-й группе (5,6 и 0%) на фоне приема левотироксина. Частота медикаментозного эутиреоза увеличивалась в динамике в 1-й группе (21, 68, 70%) и во 2-й группе (47, 50, 100%). Некомпенсированный гипотиреоз выявлялся через 3 мес у пациентов обеих групп (10,6 и 31,6%), через 6 мес только у пациентов 2-й группы (44,4%) и отсутствовал у пациентов обеих групп через 12 мес.

Пострадиационные изменения функции ЩЖ сопровождались снижением среднего интегрального показателя активности процесса в орбите у пациентов обеих групп через 3, 6 и 12 мес (рис. 1). Этот показатель был выше у пациентов 1-й группы при исследовании на всех сроках ($p = 0,023$, $p = 0,004$, $p = 0,0000$, $p = 0,0000$ соответственно). Индекс уменьшения активности был достоверно выше у пациентов 2-й группы на 2-м (6 мес) и 3-м (12 мес) визитах ($p = 0,017$ и $p = 0,028$).

Следует отметить, что, несмотря на одинаковый стаж ЭОП на момент проведения РЙТ, в 1-й группе

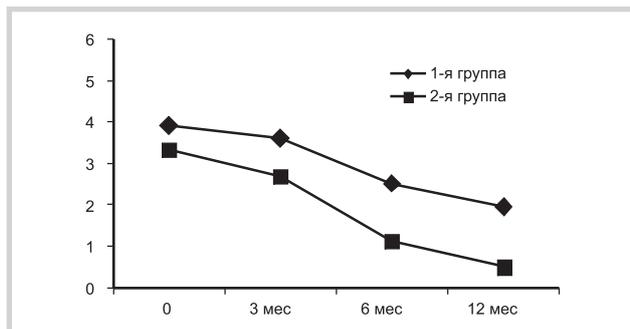


Рис. 1. Динамика среднего интегрального показателя активности ЭОП (CAS) у пациентов с БГ в зависимости от эффекта РИТ.

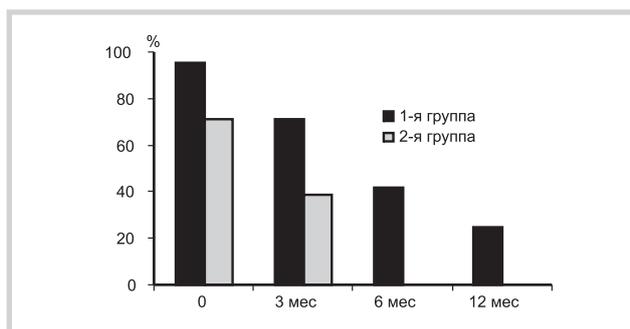


Рис. 2. Динамика частоты выявления активных форм ЭОП (CAS > 3) в зависимости от эффекта РИТ.

активность ЭОП сохранялась и через 12 мес, тогда как во 2-й группе у большинства пациентов (68,4%) активность ЭОП по шкале CAS постепенно снижалась (3,5—2,0—0,8—0,3 балла), у остальных 31,6%

активность ЭОП сохранялась и через 12 мес, тогда как во 2-й группе у большинства пациентов (68,4%) активность ЭОП по шкале CAS постепенно снижалась (3,5—2,0—0,8—0,3 балла), у остальных 31,6%

активность ЭОП сохранялась и через 12 мес, тогда как во 2-й группе у большинства пациентов (68,4%) активность ЭОП по шкале CAS постепенно снижалась (3,5—2,0—0,8—0,3 балла), у остальных 31,6%

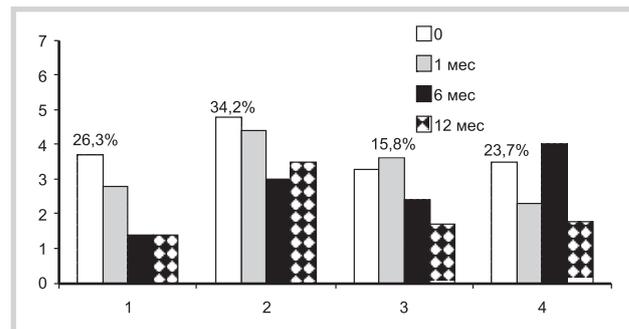


Рис. 3. Динамика активности в 1-й группе (отсутствие эффекта) после РИТ.

Здесь и на рис. 4: 1 — положительная динамика; 2 — без динамики; 3 — отрицательная динамика через 3 мес; 4 — отрицательная динамика через 6 мес.

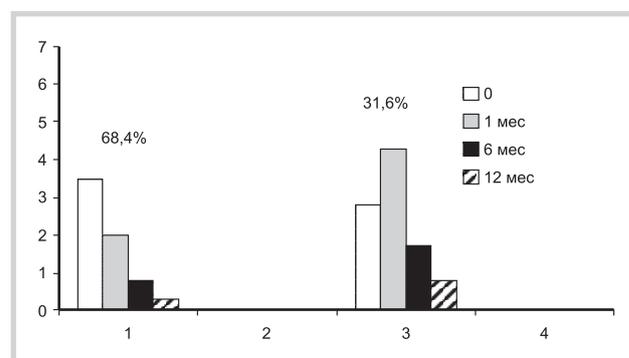


Рис. 4. Динамика активности во 2-й группе (пострадиационный гипотиреоз) после РИТ.

отмечена отрицательная динамика через 3 мес ($p=0,000$), но быстрое снижение к 6-му ($p=0,000$) и 12-му месяцам ($p=0,000$) (2,8—4,3—1,7—0,8 балла) (рис. 4).

РИТ сопровождалась снижением продукции АТ рТТГ. Исходно достоверных различий в АТ рТТГ у пациентов 1-й и 2-й групп выявлено не было: $14,0 \pm 14,8$ и $13,1 \pm 14,4$ Ед/л соответственно ($p=0,696$). Однако через 12 мес в 1-й группе уровень АТ рТТГ оказался достоверно выше, чем во 2-й группе ($10,8 \pm 8,3$ и $2,9 \pm 2,0$ Ед/л соответственно, $p=0,0003$), где развился пострадиационный гипотиреоз. Разница между исходными и конечными (12 мес) показателями АТ рТТГ в 1-й группе ($-4,9 \pm 9,5$) и 2-й группе ($-5,6 \pm 8,2$) оказалась статистически достоверной ($p=0,018$, $p=0,0004$). Персистенция АТ рТТГ ≥ 10 Ед/л ($RR=5,4$; $p<0,01$) является фактором риска ухудшения течения ЭОП после РИТ БГ.

Таким образом, установлено, что достижение пострадиационного гипотиреоза имеет существенное значение для клинического течения ЭОП. В 1-й группе, где гипотиреоз не развился, активность ЭОП сохранялась на протяжении всего срока на-

блюдения (12 мес). Во 2-й группе к моменту развития гипотиреоза (6 мес) активные формы ЭОП уже не выявлялись ($p=0,0000$).

Анализ динамики тяжести ЭОП выявил во 2-й группе значимое увеличение доли легких форм к 12 мес наблюдения ($p=0,035$) за счет уменьшения доли средних и тяжелых форм ($p=0,050$). К этому сроку во 2-й группе имело место достоверное снижение среднего интегрального показателя тяжести ($p=0,043$). В 1-й группе доля легких форм осталась примерно на одном уровне; доля средних форм за счет снижения тяжелых увеличилась незначительно ($p=0,059$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Свириденко Н.Ю. Радиойодтерапия. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М 2008;308—318.
2. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F. et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73—78.
3. Burch H.B., Solomon B.L., Cooper D.S. et al. The effect of anti-thyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after ^{131}I ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3016—3021.
4. Фадеев В.В., Дроздовский Б.Я., Гусева Т.Н. и др. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным ^{131}I . *Пробл эндокринологии* 2005;51:1:3—10.
5. Bahn R.S., Gorman C.A. Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:391—407.
6. Mourits M.P., Prummel M.F., Wiersinga W.M., Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1997;47:9—14.
7. Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G.J. et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 2006;155:387—389.
8. Werner S.C. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1977;83:725—727.
9. Dickinson A.J., Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol* 2001;55:283—303.

Выводы

1. После радиойодтерапии болезни Грейвса скорость регрессии симптомов ЭОП определяется эффективностью абляции щитовидной железы: декомпенсация тиреотоксикоза ухудшает течение ЭОП в постлучевом периоде.

2. Сроки наступления пострадиационного гипотиреоза (3/6 мес) не отражаются на клиническом течении ЭОП.

3. Персистенция АТ рТТГ ≥ 10 Ед/л ($RR=5,4$; $p<0,01$) ассоциируется с ухудшением течения ЭОП после радиойодтерапии.