

Радиойодтерапия активностью 550 МБк I^{131} больных тиреотоксикозом

Шеремета М.С., Дегтярев М.В., Румянцев П.О.

ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва

Актуальность. Терапия радиоактивным йодом – альтернатива хирургическому методу лечения тиреотоксикоза, обусловленного болезнью Грейвса (БГ) и одноузловым/многоузловым токсическим зобом (ОТЗ/МТЗ). К настоящему времени не существует общепринятого алгоритма радиойодтерапии (РЙТ) тиреотоксикоза.

Цель: оценить результат применения I^{131} при тиреотоксикозе с использованием фиксированной активности 550 МБк, а также изучить факторы, влияющие на результаты лечения.

Методы. Мы изучили результаты назначения фиксированной активности 550 МБк I^{131} у 38 пациентов (35 женщин и 3 мужчины) с тиреотоксикозом. Пациенты были разделены на две группы – имевших БГ и ОТЗ/МТЗ. Отмена антигипотиреоидных препаратов проводилась за 7–14 дней до проведения РЙТ. Период наблюдения варьировал от 6 до 8 мес, в среднем составил $6,6 \pm 0,4$ мес.

Результаты. В целом по изучаемой группе через полгода после проведения РЙТ 23 пациента (61%) достигли гипотиреоза, у 7 пациентов (18%) наблюдался эутиреоз, тиреотоксикоз сохранялся у 8 пациентов (21%). У пациентов с БГ наступление гипотиреоза было значительно более частым, чем у пациентов с ОТЗ/МТЗ (75 vs 35,7% соответственно, $p < 0,001$). При ОТЗ/МТЗ была также выше частота эутиреоза (28,6 vs 12,5%). Предикторами положительного ответа на лечение являлись объем щитовидной железы (<30 мл для женщин, <40 мл для мужчин) и молодой возраст (до 35 лет). Значимого влияния на результат лечения длительности тиреотоксикоза, уровня антител к рецептору тиреотропного гормона не выявлено.

Выводы. В исследовании показано, что при РЙТ фиксированной активностью 550 МБк I^{131} эффективность лечения различна при БГ и ОТЗ/МТЗ. Помимо того, на результат лечения влияли возраст пациентов и объем щитовидной железы, что необходимо учитывать при планировании РЙТ. Необходимо продолжить изучение эффективности и безопасности РЙТ на большем числе клинических наблюдений и более длительном периоде наблюдения. В целях повышения эффективности РЙТ тиреотоксикоза целесообразна персонализация тактики лечения с учетом клинических факторов, а также применение *in vivo* дозиметрического планирования при расчете терапевтической активности.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, радиойодтерапия, I^{131} , активность 550 МБк.

Radioiodine therapy activity 550 MBq of I^{131} in thyrotoxicosis patients

Sheremeta M.S., Degtyarev M.V., Rumiantsev P.O.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Background. Radioiodine therapy (RIT) is an alternative method to surgical treatment used in the treatment of hyperthyroidism (Graves' disease or solitary/multinodular toxic goiter (STG/MTG) etiology). However, treatment protocol doesn't exist.

Aim. To evaluate the outcomes of the I^{131} treatment in hyperthyroidism using the standard dose (550 Mbq), and to explore the factors that influence the outcome of treatment.

Methods. We studied 38 patients (35 women and 3 men) with hyperthyroidism. Each patient was carried I^{131} RIT in a dose of 550 Mbq. Patients were randomized 2 group – patients with Graves' disease and patients with a solitary/multinodular toxic goiter. Antithyroid drugs withdraw was usually conducted for 7–14 days prior to RIT. Follow-up period ranged from 6 to 8 months, the average was 6.6 ± 0.4 months.

Results. Six months after the RIT 23 patients (61%) reached hypothyroidism, 7 patients (18%) was observed euthyroidism, thyrotoxicosis stayed in 8 patients (21%). In patients with Graves' disease onset hypothyroidism were more likely (75% vs 35.7%, $p < 0.001$). Thus at STG/MTG achieve euthyrosis percentage was higher (28.6% vs 12.5%). Predictors of a positive outcome of the treatment are: less thyroid size (<30 ml for women, <40 ml for men) and younger age (under 35 years old). Statistical significance in influencing the outcome of treatment by disease duration, level of stimulating antibodies against thyrotropin receptors have not been identified.

Conclusions. Fixed activity of 550 MBq I^{131} has a different efficacy in the treatment of hyperthyroidism in patients with Graves' disease and STG/MTG. In addition, on treatment results affect patient age and the size of the thyroid gland, which should be considered during planning RIT. In order to improve the effectiveness of radioiodine therapy of hyperthyroidism requires personalization tactics of treatment based on clinical factors, as well as the use of *in vivo* dosimetry planning when therapeutic activity calculating.

Key words: hyperthyreosis, radioiodine therapy, I^{131} , 550 MBq, fixed dose.

Актуальность

Тиреотоксикоз – это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. Методами выбора лечения тиреотоксикоза при неэффективности лечения тиреостатиками являются операция и радиоiodтерапия (РЙТ). В последнее время все больше предпочтения отдается РЙТ. В США I^{131} рекомендован в качестве первой линии, тогда как в Европе данный метод лечения чаще применяется при рецидиве тиреотоксикоза после длительной (12–18 мес) терапии тиреостатиками.

Несмотря на более чем полувековой опыт применения I^{131} , не существует общепринятого алгоритма определения эффективной дозы I^{131} [1]. Были проведены исследования, изучающие роль индивидуального подбора дозы препарата, однако явное преимущество данного метода над лечением фиксированными дозами не доказано [2, 3].

Цель

В настоящем исследовании мы оценивали использование активности I^{131} 550 МБк для лечения тиреотоксикоза. Мы также исследовали клинические факторы, которые могут повлиять на результат лечения: пол, возраст, размер зоба, тяжесть тиреотоксикоза.

Материал и методы

В исследование включено 38 пациентов (35 женщин и 3 мужчины, средний возраст 47,5 лет, диапазон 18–80 лет) с гипертиреозом (по данным скинтиграфии). Показания к проведению РЙТ: 1) неэффективность консервативной терапии тиреотоксикоза; 2) длительный рецидивирующий анамнез тиреотоксикоза; 3) наличие автономного “горячего” узлового образования по данным скинтиграфии щитовидной железы; 4) отказ

пациента от хирургического лечения. Пациентам, принимающим тиреостатическую терапию (тирозол), проводилась отмена за 7–14 дней до лечения.

Всем пациентам была проведена РЙТ в фиксированной активности I^{131} 550 МБк.

Тиреоидный статус (ТТГ, св.Т₃, св.Т₄) отслеживался ежемесячно в процессе наблюдения за всеми пациентами, и его статус (гипотиреоз, эутиреоз, гипертиреоз) оценивался через 6 мес после проведения РЙТ вместе с оценкой объема щитовидной железы при УЗИ. Период наблюдения после проведенного лечения варьировал от 6 до 8 мес, в среднем составил $6,8 \pm 0,4$ мес.

Тест χ^2 был использован для определения связи между категориальными переменными и независимыми выборками. Логистическая регрессия была использована для определения факторов, потенциально влияющих на исход РЙТ. Статистическая обработка проводилась в программе IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v.23.0 для платформы Windows.

Результаты и обсуждение

У большинства пациентов (63,15%) была диагностирована болезнь Грейвса (БГ). Соответственно доля пациентов с одноузловым/многоузловым токсическим зобом (ОТЗ/МТЗ) составила 36,85%. Цели лечения достигли 60,5% пациентов. Причем в группе пациентов с БГ цель достигнута в 75% случаев, тогда как в группе ОТЗ/МТЗ – лишь в 35,7% ($p < 0,05$) (таблица, рис. 1). Эти данные соотносятся с данными мировой литературы [4, 5].

Данный результат не вызывает удивления в связи с тем, что при ОТЗ/МТЗ поглощение I^{131} преимущественно ограничивается гиперфункционирующим узловым образованием щитовидной железы, при этом нормально функционирующая ткань щитовид-

Результаты проведения РИТ

Диагноз	Исход			Всего
	Гипотиреоз	Эутиреоз	Тиреотоксикоз	
БГ	18 (75%)	3 (12,5%)	3 (12,5%)	24
ОТЗ/МТЗ	5 (35,71%)	4 (28,57%)	5 (35,71%)	14
Всего	23 (60,52%)	7 (18,42%)	8 (21,05%)	38

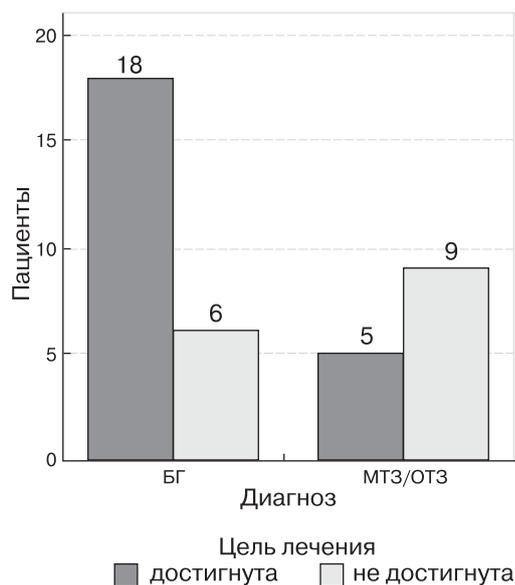


Рис. 1. Исходы лечения РИТ в группах пациентов с БГ и МТЗ/ОТЗ.

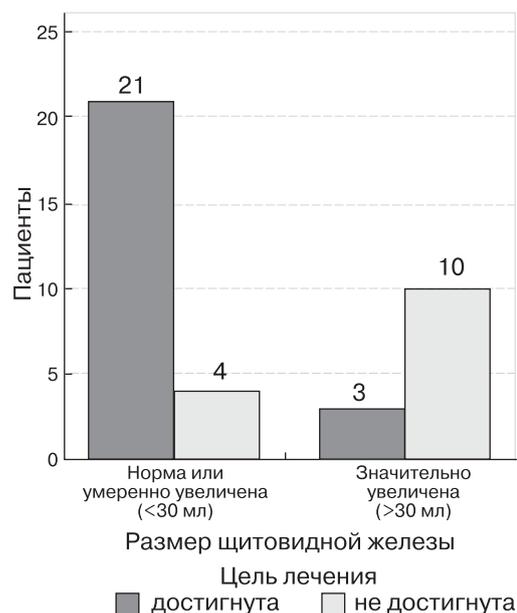


Рис. 2. Влияние размера щитовидной железы на достижение цели лечения.

ной железы может остаться интактной. В группе ОТЗ/МТЗ частота терапевтического ответа (гипотиреоз + эутиреоз) достигла 64,28%, что также соотносится с данными мировой литературы [6, 7].

В нашем исследовании показано, что нормальный или умеренно увеличенный (<30 мл для женщин, <40 мл для мужчин) объем щитовидной железы статистически значимо является предиктором достижения цели лечения ($p < 0,05$) (рис. 2).

Резистентность к РИТ при значительно увеличенной щитовидной железе хорошо известна и возникает в связи с тем, что введенная активность I^{131} захватывается большим объемом щитовидной железы [8, 9].

В отличие от некоторых других исследований [8, 9] статистически достоверных данных по влиянию на цель лечения таких факторов, как длительность заболевания,

уровень антител к рецептору ТТГ и предшествующая анти тиреоидная терапия (тирозол), не получено.

Учитывая индивидуальные параметры кинетики введенной активности I^{131} , предпочтительна предварительная персонализированная дозиметрия терапевтической активности I^{131} , особенно у пациентов с ОТЗ/МТЗ, для наступления стойкого гипотиреоза и назначения адекватной заместительной гормональной терапии.

В нашем исследовании не выявлено влияния длительности заболевания на исход лечения РИТ, однако показано статистически значимое влияние возраста пациента на результат терапии I^{131} ($p < 0,05$). У 50% в группе пациентов старше 35 лет цель лечения не достигнута, в то время как 100% в группе пациентов младше 35 лет достигли цели лечения (рис. 3). В мировой литературе по

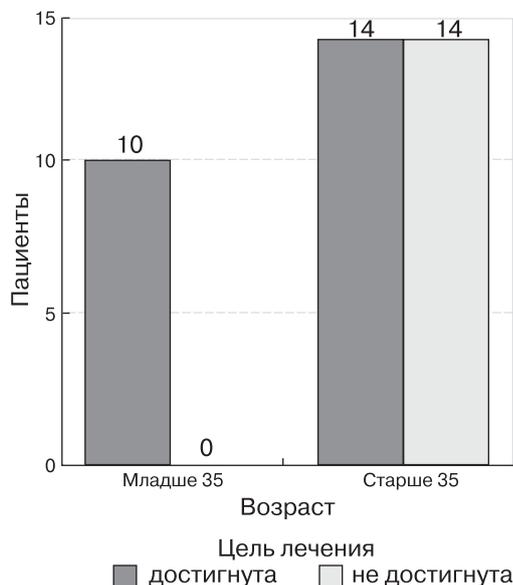


Рис. 3. Влияние возраста на достижение цели лечения.

данному вопросу противоречивые данные. Так, в исследовании А. Allahabadia и соавт. возраст пациента обратно коррелировал с исходом лечения: более молодые пациенты (<40 лет) имели меньший процент достижения цели лечения (68,9% vs 79,3%), чем пациенты старше 40 лет [10]. Однако в исследовании А.С. Shinto и соавт. именно молодые пациенты (<35 лет) статистически значимо чаще достигают цели лечения [11].

Заключение

В исследовании показано, что при РИТ фиксированной активностью 550 МБк I^{131} эффективность лечения различна при БГ и ОТЗ/МТЗ. Помимо того, на результат лечения влияли возраст пациентов (<35 лет) и объем щитовидной железы (<30 мл для женщин, <40 мл для мужчин), что необходимо учитывать при планировании РИТ.

Необходимо продолжить изучение эффективности и безопасности РИТ на большем числе клинических наблюдений и более длительном периоде наблюдения. В целях повышения эффективности радиойодтерапии тиреотоксикоза необходима персонализация тактики лечения с учетом достоверно влияющих факторов, а также применение *in vivo* дозиметрического планирования при расчете терапевтической активности.

Дополнительная информация

Финансирование исследования

Финансирование исследования проведено за счет бюджетных средств ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанного с написанием рукописи.

Участие авторов

Шеремета М.С. – проведение исследования, статистическая обработка, написание текста; Дегтярев М.В. – статистическая обработка, написание текста; Румянцев П.О. – статистический анализ, редактирование текста.

Список литературы

1. Franklyn JA, Daykin J, Holder R, Sheppard MC. Radioiodine therapy compared in patients with toxic nodular or Graves' hyperthyroidism. *QJM*. 1995;88(3):175-180.
2. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, et al. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):978-983. doi: 10.1210/jc.2002-020805.
3. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *Drug Ther Bull*. 2006;44(6):44-48.
4. Adamali HI, Gibney J, O'Shea D, et al. The occurrence of hypothyroidism following radioactive iodine treatment of toxic nodular goiter is related to the TSH level. *Ir J Med Sci*. 2007;176(3):199-203. doi: 10.1007/s11845-007-0059-1.
5. Gupta SK, McGrath S, Rogers K, et al. Fixed dose (555 MBq; 15 mCi) radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: outcome and its predictors. *Intern Med J*. 2010;40(12):854-857. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02348.x.
6. Boelaert K, Syed AA, Manji N, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving ^{131}I for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(1):129-138. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03291.x.
7. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, et al. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(5):641-648. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02152.x.
8. Zantut-Wittmann DE, Ramos CD, Santos AO, et al. High pretherapy $[^{99m}Tc]pertechnetate$ thyroid uptake, thyroid size and thyrostatic drugs: predictive factors of failure in $[^{131}I]$ iodide therapy in Graves' disease. *Nucl Med Commun*. 2005;26(11):957-963.
9. Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, et al. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calcula-

- tions: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(9):1118-1124. doi: 10.1007/s00259-002-0877-3.
10. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3611-3617. doi: 10.1210/jcem.86.8.7781.
11. Shinto A, Pachon L, Sreekanth T. Fixed dose radioactive iodine therapy in hyperthyroidism – outcome and factors affecting it in a region in South India. *Thyroid Research and Practice*. 2010;7(3):84-90.

Шеремета Марина Сергеевна – врач-радиолог, эндокринолог, к.м.н., заведующая отделением радионуклидной терапии ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

Дегтярев Михаил Владимирович – врач-радиолог ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

Румянцев Павел Олегович – врач-онколог, д.м.н., заместитель директора Центра по инновационному развитию, заведующий отделом радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Российская Федерация.



Шеремета Марина Сергеевна – E-mail: marina888@yandex.ru