



УДК 616.441 - 008.61 : [615.849 : 546.15]

Н.Н. Масалова, Г.Г. Обухова

ДИНАМИКА ПРОДУКЦИИ КАЛЬЦИЙ-РЕГУЛИРУЮЩИХ ГОРМОНОВ И ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ, ЛЕЧЕННЫХ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Терапия ^{131}I в настоящее время во многих странах мира является наиболее часто используемым методом лечения токсического зоба [5, 11-14]. Принцип РЙТ основан на способности фолликулярных клеток ЩЖ захватывать из кровотока ^{131}I , принимаемый пациентом *per os* в виде капсулы (или жидкости) и быстро всасывающийся в желудке (90% в первые 60 мин). Как известно, при распаде ^{131}I происходит выделение β -частиц, проникающая способность которых составляет 0,5-2 мм, и γ -лучей [1, 6]. Терапевтический эффект обусловлен именно β -излучением, на долю которого приходится более 95% энергии, возникающей при распаде. Под действием β -частиц происходит разрушение тиреоидной ткани, развивается воспалительная реакция с элементами асептического некроза с последующим развитием эутиреоза или гипотиреоза [2, 3, 9].

Учитывая тесную анатомическую связь парафолликулярных и фолликулярных клеток, парашитовидных желез (ПЩЖ) и ткани ЩЖ, нельзя исключить их общее повреждение в результате воздействия ^{131}I [7, 8].

Целью работы явилась оценка влияния РЙТ на функциональное состояние парафолликулярных клеток и ПЩЖ, выявление возможных нарушений продукции кальций-регулирующих гормонов (ПТГ, КТ) и связанных с этим вероятных нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза у больных тиреотоксикозом, леченных радиоактивным йодом.

Материалы и методы

В исследование включены 96 пациентов с различными патогенетическими формами токсического зоба:

57 пациентов с диффузным токсическим зобом (БГ), 39 пациентов с многоузловым токсическим зобом (МУТЗ). Средний возраст больных с БГ составлял $42,2 \pm 0,64$ г., пациентов с МУТЗ — $59,89 \pm 0,72$ лет; длительность тиреотоксикоза в среднем по группе составляла 18 мес. Все пациенты получали тиреостатическую терапию до состояния клинического и гормонального эутиреоза. За 7-10 дн. до проведения РЙТ тиреостатики были отменены.

РЙТ проводилась на базе Радионуклидной лаборатории Онкоцентра г. Благовещенска. Использовали изотопический водный раствор натрия йодида, принимаемый *per os*. $\text{Na-}^{131}\text{I}$ в изотоническом стерильном растворе произведен в соответствии с ФС 42-001833979-02 в филиале ГНЦ РФ НИФХИ им. Л.Я. Карпова (Обнинск). Назначалась фиксированная активность ^{131}I - 200 МБк, двукратно, с интервалом в 2 мес. (суммарная активность 400 МБк) [1, 9, 15]. Определяли уровень КТ и ПТГ, а также основные показатели фосфорно-кальциевого гомеостаза (кальций, фосфор сыворотки крови, суточная экскреция кальция и фосфора) до лечения и спустя 6 мес. после РЙТ.

Лабораторные методы: уровень тиреотропного гормона (норма 0,4-4,0 мЕД/л) и свободного тироксина (норма 11,5-23,2 пмоль/л) оценивали иммунохемилюминесцентным методом наборами «Immulite» на анализаторе «Diagnostic Products Corporation»; исследование уровня ПТГ проводилось методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа «ELCIA» на автоматических анализаторах ElecsysR 1010/2010 Systems фирмы «Хоффман - Ла Рош»; определение уровня КТ осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора «Biomerica Calcitonin ELISA».

Инструментальные методы: ультразвуковое исследование ЩЖ (УЗИ ЩЖ) проводили с помощью аппарата «TOSBEE SSA - 240А» с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считали объем ЩЖ, превышающий 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин, рассчитанный по формуле J. Brunn (1981); скintiграфию ЩЖ выполняли всем пациентам при подозрении на функциональную автономию с использованием ^{131}I для оценки захвата изотопа и подтверждения диагноза.

Статистический анализ. Полученные результаты были обработаны с помощью программы Microsoft Excel, пакета статистических программ Statistica 6.0 и Superior Performance Software System 13.0. Полученные данные в таблицах и в тексте представлены как относительные величины (%), а также как $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — стандартная ошибка средней. Достоверность различий между показателями среднего арифметического значения определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика содержания кальций-регулирующих гормонов до лечения и через 6 мес. после РЙТ представлена в табл. 1. Как видно из данных таблицы, в группе пациентов с БГ исходный уровень ПТГ составлял $37,88 \pm 1,37$ пг/мл, через 6 мес. после РЙТ с использованием активности 400 МБк он был равен $38,43 \pm 1,65$ пг/мл ($p > 0,05$). В группе пациентов с МУТЗ исходный уровень ПТГ составлял $38,93 \pm 1,51$ пг/мл, через 6 мес. после РЙТ с использованием аналогичной активности данный показатель был равен $40,08 \pm 1,88$ пг/мл, т.е. имели место незначительные, статистически не достоверные колебания в содержании ПТГ. Проведенное исследование показало, что в группе пациентов с БГ исходный уровень КТ составлял $13,61 \pm 0,88$ пг/мл, через 6 мес. после РЙТ его уровень был равен $12,93 \pm 0,83$ пг/мл, т.е. можно отметить, что имела место тенденция к некоторому снижению уровня КТ, которая, однако, не являлась статистически достоверной ($p > 0,05$).

Таблица 1

Содержание паратгормона и кальцитонина в сыворотке крови до лечения и через 6 мес. после РЙТ ($M \pm m$)

Диагноз	ПТГ (пг/мл)			КТ (пг/мл)		
	до лечения	через 6 мес.	P	до лечения	через 6 мес.	P
БГ (n=57)	$37,88 \pm 1,37$	$38,43 \pm 1,65$	$>0,05$	$13,61 \pm 0,88$	$12,93 \pm 0,83$	$>0,05$
МУТЗ (n=39)	$38,93 \pm 1,51$	$40,08 \pm 1,88$	$>0,05$	$12,05 \pm 0,58$	$11,94 \pm 0,73$	$>0,05$

Таблица 2

Содержание общего и ионизированного кальция в сыворотке крови до лечения и через 6 мес. после РЙТ ($M \pm m$)

Диагноз	Ca (ммоль/л)			Ca ²⁺ (ммоль/л)		
	до лечения	через 6 мес.	P	до лечения	через 6 мес.	P
БГ (n=57)	$2,26 \pm 0,02$	$2,31 \pm 0,02$	$>0,05$	$1,19 \pm 0,02$	$1,18 \pm 0,02$	$>0,05$
МУТЗ (n=39)	$2,37 \pm 0,02$	$2,25 \pm 0,02$	$>0,05$	$1,21 \pm 0,02$	$1,20 \pm 0,02$	$>0,05$

В исследование включены 96 пациентов с токсическим зобом, среди которых у 57 диагностирована болезнь Грейвса (БГ), у 39 — функциональная автономия щитовидной железы (ЩЖ), представленная многоузловым токсическим зобом (МУТЗ). Все пациенты получили терапию ^{131}I с последующим динамическим наблюдением. Проводилось исследование уровней паратгормона (ПТГ), кальцитонина (КТ) и основных показателей фосфорно-кальциевого гомеостаза до лечения ^{131}I и спустя 6 мес. после РЙТ. Было показано, что назначение среднетерапевтической активности ^{131}I (400 МБк) не вызывает существенных нарушений секреции кальций-регулирующих гормонов и не отражается на основных показателях фосфорно-кальциевого гомеостаза.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб, терапия ^{131}I , фосфорно-кальциевый гомеостаз, паратгормон, кальцитонин.

N.N. Masalova, G.G. Obuhova

PRODUCTION OF CALCIUM-REGULATIVE HORMONES AND PHOSPHOR-CALCIUM METABOLISM INDICES IN PATIENTS WITH TOXIC GOITER TREATED WITH ^{131}I -IODINE

Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

The study was performed in 96 patients with toxic goiter. 57 of them were found to have Graves disease; the rest had thyroid function autonomy due to multinodular toxic goiter. The effects of ^{131}I -iodine therapy on contents of calcitonin and parathyroid hormone as well as basic indices of phosphor-calcium metabolism were studied before and after the treatment. The study showed no effects of middle activity ^{131}I therapy on secretion of calcium-regulating hormones and contents of phosphor-calcium metabolism indices.

Key words: Graves disease multinodular, toxic goiter, calcium - phosphor metabolism, ^{131}I therapy, calcitonin, parathyroid hormone.

В группе пациентов с МУТЗ исходный уровень КТ составлял $12,05 \pm 0,58$ пг/мл, через 6 мес. после РЙТ с использованием активности 400 МБк данный показатель равнялся $11,94 \pm 0,73$ пг/мл. Таким образом, отмечалась аналогичная тенденция к некоторому снижению уровня КТ, которая также не являлась статистически достоверной.

Нельзя оставить без внимания тот факт, что более выраженное снижение уровня КТ отмечалось в группе пациентов с БГ. Вероятнее всего, указанные различия в содержании КТ после РЙТ могут быть обусловлены тем, что при БГ радиофармпрепарат поглощается практически всей функционально активной ЩЖ. В результате этого при БГ большее количество парафолликулярных клеток будет вовлечено в зону облучения, тогда как при МУТЗ ^{131}I захватывается лишь отдельными автономными («горячими») участками [4, 10]. Тем не менее, колебания в секреции КТ после РЙТ не являлись статистически до-

Суточная экскреция кальция и фосфора до лечения и через 6 мес. после РЙТ (М±m)

Диагноз	Ca (ммоль/сут)			P (ммоль/сут)		
	до лечения	через 6 мес.	P	до лечения	через 6 мес.	P
БГ (n=57)	3,55 ±0,17	4,08 ±0,22	>0,05	30,70 ±0,74	29,85 ±0,76	>0,05
МУТЗ (n=39)	4,44 ±0,27	4,40 ±0,27	>0,05	29,17 ±0,77	30,77 ±0,92	>0,05

стоверными и не могли свидетельствовать о лучевой де-струкции парафолликулярных клеток.

Динамика содержания общего кальция сыворотки крови и его ионизированной фракции представлена в табл. 2.

При оценке изучаемых показателей мы не выявили существенных различий в их значениях до лечения и спустя 6 мес. после РЙТ. Как следует из табл. 2, исходный уровень общего кальция сыворотки крови в группе пациентов с БГ составлял $2,26 \pm 0,02$ ммоль/л, через 6 мес. после РЙТ методом 2-этапного курса он был равен $2,31 \pm 0,02$ ммоль/л ($p > 0,05$); в группе пациентов с МУТЗ исходный уровень общего кальция составлял $2,37 \pm 0,02$ ммоль/л, через 6 мес. после РЙТ он был равен $2,25 \pm 0,02$ ммоль/л ($p > 0,05$). Ионизированная фракция кальция сыворотки крови также не претерпела существенных изменений: в группе пациентов с БГ исходно $1,19 \pm 0,02$ и $1,18 \pm 0,02$ ммоль/л — через 6 мес.; в группе пациентов с МУТЗ — $1,21 \pm 0,02$ и $1,20 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$).

При исследовании уровня фосфора сыворотки крови мы не обнаружили различий в его содержании до лечения и через 6 мес. после РЙТ. Уровень суточной экскреции кальция и фосфора в исследуемой группе пациентов также не претерпел существенных, статистически значимых изменений. Полученные данные представлены в табл. 3.

В группе пациентов с БГ уровень кальцийурии до лечения составлял $3,55 \pm 0,17$ ммоль/сут, через 6 мес. после РЙТ уровень суточной экскреции кальция равнялся $4,08 \pm 0,22$ ммоль/сут. Уровень фосфатурии до лечения у больных с БГ был равен $30,70 \pm 0,74$ ммоль/сут, через 6 мес. — $29,85 \pm 0,76$ ммоль/сут ($p > 0,05$). В группе пациентов с МУТЗ суточная экскреция кальция до лечения составляла $4,44 \pm 0,27$ ммоль/сут, фосфора — $29,17 \pm 0,77$ ммоль/сут. Через 6 мес. после РЙТ содержание кальция и фосфора в суточной моче составляло $4,40 \pm 0,27$ и $30,77 \pm 0,92$ ммоль/сут соответственно ($p > 0,05$).

Выводы

1. При проведении РЙТ с использованием активности 400 МБк отмечалась тенденция к некоторому снижению уровня кальцитонина.

2. Содержание паратгормона до и после лечения ^{131}I с использованием аналогичной активности оставалось без изменений.

3. Незначительные колебания в секреции кальций-регулирующих гормонов после лечения ^{131}I с использованием активности 400 МБк не отражались на основных показателях фосфорно-кальциевого обмена.

Л и т е р а т у р а

1. Данилова Л.И., Валуев В.В. Радиойодтерапия доброкачественных заболеваний щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. - 2006. - Т. 52, №2. - С. 43-46.

2. Классовский Ю.А., Василенко И.Я., Терехов М.Ф. Методы и результаты оценки эквивалентной дозы облучения щитовидной железы экспериментальных животных и человека различными изотопами йода и их смесями // Радиобиологический эксперимент и человек: сб. [под ред. Ю.И. Москалева]. - М.: Медицина, 1970. - С. 134-143.

3. Классовский Ю.А. О роли влияния фактора микро-распределения дозы на эффект облучения щитовидной железы // Вестник АМН СССР. - 1967. - №12. - С. 25-30.

4. Фадеев В.В., Дроздовский Б.Я., Гусева Т.Н. и др. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным йодом // Проблемы эндокринологии. - 2005. - Т. 51, №1. - С. 6.

5. Герасимов Г.А., Мельниченко Г.А., Петунина Н.А. и др. Перспективы лечения тиреотоксикоза ^{131}I к 2000 г.: доклад // Проблемы эндокринологии. - 1997. - №1. - С. 28-31.

6. Allahabadia A., Daykin J., Holder R.L. et al. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves hyperthyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2000. - Vol. 85. - P. 1038-1042.

7. Alexander E., Larsen P.R. High dose ^{131}I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves disease // J. Clin. Endocrinol. Me tab. - 2002. - Vol. 87. - P. 1073-1077.

8. Avioli L.V. Calcitonin therapy in osteoporotic syndromes // Osteoporosis [eds. J. Stevenson and R. Lindsay]. - London: Chapman & Hall Medical, 1998. - P. 658-665.

9. Blomfield G.W., Eckert H., Fisher M. Treatment of thyrotoxicosis with ^{131}I (a review of 500 cases) // Br. Med. J. - 1959. - Vol. 30. - P. 63-74.

10. DeGroot L.J., Manglabruks A., McCormick M. Comprasion of RA ^{131}I treatment protocols for Graves disease // Endocrinol. J. Invest. - 1990. - Vol. 13. - P. 111-118.

11. Delange F., Camus M., Ermans A.M. Circulation thyroid hormones in endemic goitre // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1972. - Vol. 74. - P. 291-295.

12. Lalau J., Sebert J., Marie A. et al. Effect of thyrotoxicosis and its treatment on mineral and bone metabolism // J. Endocrinol. Invest. - 1986. - Vol. 9. - P. 491-496.

13. Nordyky R.A., Gilbert J. Optimal iodine- ^{131}I dose for the eliminating hyperthyroidism in Graves disease // J. Nucl. Med. - 1991. - Vol. 32. - P. 411-416.

14. Nygaard B., Hegedus L., Geverly M. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hyperthyroidism in Graves disease // J. Intern. Med. - 1995. - Vol. 238. - P. 491-497.

15. Nygaard B., Hegedus L., Ulriksen P. Radioiodine therapy of multinodular toxic goitre // Arch. Intern. Med. - 1999. - Vol. 159. - P. 1364-1368.

Координаты для связи с авторами: Масалова Наталья Николаевна — аспирант, ассистент кафедры эндокринологии ДВГМУ, тел.: 8-924-212-10-03; Обухова Галина Григорьевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ДВГМУ.