

ГОТОВЫ ЛИ МЫ ЛЕЧИТЬ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА У ДЕТЕЙ?

А.В. Кияев

Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург
(главный врач — к.м.н. С.Н. Боярский)

Are we ready to Treat Children with Graves' Disease with Radioiodine

A. Kijaev

Children Hospital N 1 of Ekaterinburg Region

В настоящее время у большинства специалистов, занимающихся в нашей стране заболеваниями ЩЖ, достигнуто совершенно ясное понимание всей перспективности и необходимости применения радиоактивного йода как в лечении высокодифференцированного рака ЩЖ, так и токсического зоба. Из 3 существующих методов лечения болезни Грейвса (БГ), ни один из которых не является патогенетическим, радиоiodтерапия (РЙТ) выглядит наиболее предпочтительной по всем определяющим выбор позициям: высокие эффективность и безопасность, низкая реальная стоимость. А готовы ли мы, педиатры, применять РЙТ у детей с БГ?

Анализируя данные мировой литературы, а также лично занимаясь проблемой лечения БГ у детей и подростков на протяжении десятилетия, приходится признать факт недостаточной эффективности тиреостатической терапии этого заболевания. По самым оптимистичным данным частота ремиссии БГ у детей при максимально длительной консервативной терапии ($5,4 \pm 1,4$ года) может достигать 40% [1]. Кроме того, в исследованиях у детей за ремиссию БГ принимается всего лишь однолетний период наблюдения после отмены терапии. Если учесть, что манифестация БГ в большинстве случаев происходит в возрасте 13–14 лет, а средний период лечения тиреостатиками у детей составляет 2–3 года (по самым скромным оценкам), то до перехода во взрослую сеть в течение 2–3 лет после отмены терапии мы еще имеем шанс зафиксировать рецидив тиреотоксикоза. А дальше? По нашему мнению, с течением времени можно прогнозировать еще более низкую конечную вероятность ремиссии, реальная доля которой составляет около 15–20%.

В силу отсутствия в арсенале клинической медицины препаратов, способных эффективно и безопасно влиять на прекращение или хотя бы течение аутоиммунного процесса, на современном этапе развития тиреологии мы вынуждены переосмыслить недостатки существующих радикальных методов лечения БГ и расширить показания к их применению у детей.

Хорошо известно, что оба метода обладают достаточно высокой эффективностью. Так, по данным последних лет частота безрецидивных случаев БГ у детей через 5 лет после предельно субтотальной резекции ЩЖ составляла от 82 до 96% [2–4], а частота ремиссии после радиоiodтерапии достигала 95% [5, 6]. Более того, наконец-то появилось понимание, как достичь максимальной эффективности этих методов лечения (100%-ное отсутствие рецидивов тиреотоксикоза). Только тотальное удаление органа-мишени к тиреостимулирующим антителам (**тиреоидэктомия**) или его полное разрушение локальным облучением изотопами ^{131}I (**аблативные дозы**) способно избавить пациента от тиреотоксикоза на всю оставшуюся жизнь.

Какой же из этих методов выбрать? В условиях равной эффективности для клиницистов, особенно педиатров, принципиальное и решающее значение имеет безопасность метода. Под безопасностью в первую очередь мы понимаем отсутствие угрожающих жизни или здоровью пациента последствий от лечебного вмешательства, приводящих к смерти, инвалидизации, стойкому снижению качества жизни. Если говорить об оперативном лечении, то, как правило, упоминается только о специфических осложнениях, возникающих при вмешательстве на ЩЖ:

постоянный гипопаратиреоз и паралич возвратного нерва. По объединенным данным 6 исследований [5], в которых суммарно было прооперировано более 2 тыс. детей и подростков с БГ, частота осложнений составила: гипопаратиреоз — 2%; паралич возвратного нерва — 2%; смерть — 0,08%. В настоящее время в **специализированных клиниках нашей страны** их частота варьирует от 1 до 3%. Вместе с тем при выборе этого метода лечения порою не учитываются другие возможные риски, связанные непосредственно с самим оперативным вмешательством и анестезиологическим пособием, а также приобретением косметического дефекта (частота развития келоидных рубцов у детей — 2,8% [5]).

К серьезным осложнениям РЙТ относят развитие тиреотоксического криза и прогрессирование эндокринной офтальмопатии (ЭОП). За всю более чем 50-летнюю историю применения РЙТ у детей с БГ в литературе описан только один случай тиреотоксического криза у мальчика в возрасте 7,5 года, развившийся на 4-й день после РЙТ [7]. Однако сами авторы связывают развитие криза не с РЙТ, а с ранней, за 9 дней до лечения, отменой тиреостатической терапии. Вопрос в отношении ЭОП у детей после РЙТ практически не обсуждается, поскольку сама по себе ЭОП в этом возрасте крайне редка, в большинстве случаев она имеет легкое течение и склонна к самопроизвольной ремиссии [8].

Итак, по обсуждавшимся выше аспектам безопасности радиоiodотерапия БГ у детей, вне всякого сомнения, превосходит хирургический метод, **но...**

Нескольким поколениям граждан бывшего СССР (к одному из них может быть отнесен и автор этих строк), искренне переживавших в 1986 г. за трагические события, разыгравшиеся на Чернобыльской АЭС, до сих пор остается крайне сложно ассоциировать понятие **“радиоактивный йод”** с понятием **“безопасность”**. Спустя десятилетия, в результате проведения крупных международных исследований, установлено, что единственным медицинским последствием этой катастрофы является аномально высокая частота развития дифференцированных форм рака ЩЖ у детей и подростков, подвергшихся облучению радиоактивным йодом на загрязненных радионуклидами территориях [9, 10]. Но вот парадокс, направляя сегодня на РЙТ ребенка, прооперированного по поводу того же высокодифференцированного рака ЩЖ, мы прекрасно осознаем жизненную необходимость лечения именно радиоактивным йодом, достоверно уменьшающего вероятность прогрессирования опухоли и увеличивающего выживаемость больных. Безусловно, в этом контексте вопрос о безопасности отходит на второй план. Тем не менее эта тема отслеживается,

и совсем недавно появились сообщения о более высокой частоте опухолей других локализаций в катмнезе у пациентов, получивших в детском возрасте лечение мегадозами радиоактивного йода (к слову, на порядок выше, чем при лечении БГ) или внешнее облучение шеи [11]. Однако до настоящего времени отсутствуют проспективные исследования, доказывающие этот факт.

Что же происходит? Радиоактивный йод накапливается только в эпителиальных клетках ЩЖ и, с одной стороны, может в них инициировать развитие рака, а с другой — эти же раковые клетки облучает с последующим развитием некроза (абляция). Оказалось, что **все дело в поглощенных дозах**. Если не вдаваться в радиологические нюансы, в первой ситуации имеют место малые дозы, во второй — большие. На чем же основана современная идеология применения РЙТ при БГ? Если использовать дозы, недостаточные для гибели всех тиреоцитов, то у “выживших” клеток, во-первых, появится шанс для канцерогенеза, а во-вторых, возможность для их стимуляции тиреостимулирующими антителами с последующим рецидивом тиреотоксикоза. Таким образом, для эффективного (достижение гипотиреоза) и безопасного (минимальный риск рака ЩЖ) лечения БГ необходимы дозы, направленные на максимальную абляцию органа. Как уже упоминалось, для этой цели используются дозы в десятки раз меньшие, чем при лечении отдаленных метастазов рака ЩЖ, что обусловлено высокой способностью поглощать йод “присутствующим” “диффузным токсическим зобом”. Радиологам остается только точно определить необходимую дозу.

С позиций безопасности концепция выглядит безупречно: ни риска развития рака ЩЖ, ни опухолей других локализаций (даже при использовании мегадоз ^{131}I не доказано). Однако к ней шли более 50 лет...

Вполне логично, что практически все исследования по изучению безопасности РЙТ у детей с БГ проведены на родине радиоактивного йода — в США. В литературе имеется всего 4 сообщения (датированные 1964–1985 гг.) о развитии рака ЩЖ у детей после РЙТ: 3 из них получили малые дозы йода, а 1 — средние [5]. С.Н. Read и соавт. в своем впечатляющем по длительности катмнезе исследовании из 116 детей и подростков с БГ (возраст — от 3,7 года до 19 лет), получавших лечение ^{131}I в 1953–1973 гг., удалось вызвать на обследование через 26 лет после лечения 107 (92%) пациентов, а через 36 лет — 98 (85%). Авторами не выявлено ни одного случая рака ЩЖ и лейкемии, а у женщин не зафиксировано спонтанных аборт и врожденных пороков развития плода [12].

Таблица. Безопасность и эффективность методов лечения БГ у детей и подростков

Метод лечения	Тяжелые осложнения	Риск развития рака ЩЖ, %	Частота ремиссии, %
Тиреостатики	от 0,8 до 5%	0,3*	20–40
Хирургия	от 1 до 4%	0,03	82–96
РЙТ	1 случай	0,05	90–100

* Речь идет о популяционном риске рака ЩЖ, поскольку тиреостатики не канцерогенны.

В недавно вышедшей монографии “Diseases of the thyroid in childhood” and adolescence известный детский тиреолог S. Rivkees, которому предоставили право написать главу по лечению БГ, объединил катамнестические данные более чем 1,2 тыс. детей и подростков, получивших РЙТ [13]. За период наблюдения от 5 до 20 лет после лечения риск развития рака ЩЖ и опухолей других локализаций в этой когорте пациентов не превышает такового в популяции. В таблице обобщены современные данные (см. Список литературы) по безопасности и эффективности методов лечения БГ у детей и подростков.

Необходимо отметить, что география применения РЙТ при БГ у детей постоянно расширяется. В Северной Америке (США, Канада) этот метод используется традиционно [5, 14, 15] и рассматривается, наряду с тиреостатической терапией, в качестве первой линии лечения БГ у детей старше 10 лет и подростков [13, 15]. Достаточно активно РЙТ применяется в Южной Америке – Бразилии [16] и Аргентине [17]. Большие перспективы связывают с этим методом лечения педиатры в Израиле [18] и на о. Тайвань [19]. Консервативные англичане хоть и применяют его у маленьких детей [20], но все же рекомендуют это делать с осторожностью [21]. По результатам анкетирования, проведенного в Европе, 25% врачей выразили готовность назначить РЙТ в случае рецидива тиреотоксикоза у детей [22]. Самая же неожиданная информация исходит из крошечного государства Тринидад и Тобаго, где тоже знают об этом методе и восхищаются превосходными результатами лечения 5 подростков с БГ [23].

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что РЙТ, являясь эффективным методом лечения БГ у детей, обладает и самой высокой безопасностью. К тому же за всю историю применения радиоактивного йода у детей на сегодняшний день **не доказан повышенный риск развития рака ЩЖ или опухолей других локализаций, а также отрицательное влияние на репродуктивную функцию и будущее потомство.** Однако необходимо отметить, что все исследователи с осторожностью относятся к применению РЙТ у детей младшего возраста, поскольку опыт весьма ограничен в связи с крайне низкой заболеваемостью БГ в этом возрасте.

Ответ автора на поставленный вопрос – положительный [24].

Список литературы

1. Barrio R., Lopez-Capape M., Martinez-Badas I. et al. Graves' disease in children and adolescents: response to long-term treatment // Acta. Paediatr. 2005. V. 94. P. 1583–1589.
2. Sherman J., Thompson G.B., Lteif A. et al. Surgical management of Graves disease in childhood and adolescence: an institutional experience // Surgery. 2006. V. 140. P. 1056–1061.
3. Spinelli C., Bertocchini A., Lima M., Miccoli P. Graves-Basedow's disease in children and adolescents: total vs subtotal thyroidectomy // Pediatr. Med. Chir. 2002. V. 24. P. 383–386.
4. Sugino K., Ito K., Mimura T., Fukunari N. et al. Surgical treatment of Graves' disease in children // Thyroid. 2004. V. 14. P. 447–452.
5. Rivkees S.A., Sklar C., Freemark. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. V. 83. P. 3767–3776.
6. Rivkees S.A., Cornelius E.A. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children // Pediatrics. 2003. V. 111. P. 745–749.
7. Kadmon P.M., Noto R.B., Boney C.M. et al. Thyroid storm in a child following radioactive iodine (RAI) therapy: a consequence of RAI versus withdrawal of antithyroid medication // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. V. 86. P. 1865–1867.
8. Krassas G.E., Godakos A. Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Graves' disease – clinical, endocrine and therapeutic aspects // J. of Pediatr. Endocrinol. Metab. 2006. V. 19. P. 1193–1206.
9. Jacob P., Bogdanova T.I., Buglova E. et al. Thyroid cancer among Ukrainians and Belarusians who were children or adolescents at the time of the Chernobyl accident // J. Radiol. Prot. 2006. V. 26. P. 51–67.
10. Tronko M.A., Howe G.R., Bogdanova T.I. et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening // J. National Cancer Institute. 2006. V. 98. P. 897–903.
11. Hay I., Gonzalez Losada T., Thompson G. et al. Long-term outcome in 210 cases of papillary thyroid carcinoma (PTC) presenting in patients <21 years old and managed at one institution during 1940–2005: a possible pyrrhic victory? // Horm. Res. Abstracts 32nd Annual Meeting of the European Thyroid Association. 2007. V. 68. P. 2.
12. Read C.H., Tansey M.J., Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. V. 89. P. 4229–4233.
13. Krassas G.E., Rivkees S.A., Kiess W. Diseases of the thyroid in childhood and adolescence. Pediatr // Adolesc. Med. Basel. Karger. 2007. V. 11. P. 1–294.

14. *Nebesio T.D., Siddiqui A.R., Pescovitz O.H., Eugster E.A.* // Time course to hypothyroidism after fixed-dose radioablation therapy of Graves' disease in children // *J. Pediatr.* 2002. V. 141. P. 99–103.
15. *Ward L., Huot C., Lambert R. et al.* Outcome of pediatric Graves' disease after treatment with antithyroid medication and radioiodine // *Clin. Invest. Med.* 1999. V. 22. P. 132–139.
16. *Monte O., Calliari L.E., Longui C.A.* Radioactive iodine therapy for Graves' disease in childhood and adolescence // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2004. V. 48. P. 166–170.
17. *Gruneiro-Papendieck L., Chiesa A., Finkelstein G., Heinrich J.J.* Pediatric Graves' disease: outcome and treatment // *Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 16. P. 1249–1255.
18. *Kraiem Z., Newfield R.S.* Graves' disease in childhood // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 14. P. 229–243.
19. *Leu S.W., Chi C.S., Shu S.G.* Outcome of antithyroid medication and radioiodine therapy in pediatric Graves' disease // *Acta. Paediatr. Taiwan.* 2003. V. 44. P. 220–226.
20. *Rahman M.A.S., Birrell G., Stewart H. et al.* Successful radioiodine treatment in a 3 year old child with Graves' disease following antithyroid medication induced neutropenia // *Arch. Dis. Child.* 2003. V. 88. P. 158–159.
21. *Raza J., Hindmarsh P.C., Brook C.G.* Thyrotoxicosis in children: thirty years' experience // *Acta. Paediatr.* 1999. V. 88. P. 937–941.
22. *Krassas G.E., Segni M., Wiersinga W.M.* Graves' ophtalmopathy: results of a European questionnaire study // *Eur. J. Endocrinol.* 2005. V. 153. P. 515–521.
23. *Teelucksingh S., Singh V., Balkaran B.* Use of radioiodine in adolescent Graves' disease // *Ann. Trop. Paediatr.* 2001. V. 21. P. 335–338.
24. *Кияев А.В., Курмышова Л.И.* Радиойодтерапия болезни Грейвса у подростков: предварительные результаты // Матер. IV Всерос. тиреоидолог. конгр. М., 2007. С. 88.