

**Л.М. Фархутдинова\***

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

# РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННАЯ ЛУЧЕВЫМ МИЕЛИТОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**L.M. Farkhutdinova\***

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

## RADIOIODINE THERAPY OF PAPILLARY THYROID CANCER, COMPLICATED BY A RADIAL MYELITIS. CLINICAL CASE

**Резюме**

Последние десятилетия наблюдается увеличение заболеваемости раком щитовидной железы в большинстве стран мира, при этом наиболее распространенной формой тиреоидной онкопатологии является папиллярный рак. Вопрос о применении радиоiodтерапии при папиллярном раке щитовидной железы решается в зависимости степени послеоперационного риска рецидива заболевания. Радиоактивный йод рекомендуется в случае промежуточного или высокого риска рецидива рака щитовидной железы после радикальной тиреоидэктомии, что уменьшает вероятность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость. Целью радиоiodтерапии является абляция оставшейся после тиреоидэктомии ткани щитовидной железы и метастазов, накапливающих радиоактивный йод. Рекомендуемая активность препарата для проведения радиоабляции составляет 30 мКи в группе промежуточного риска и от 30 до 150 мКи при высоком риске рецидива, при этом суммарные дозы и кратность курсов широко варьируют. К острым побочным эффектам радиоiodтерапии, вероятность которых повышается при дозе радиоiodа более 100 мКи, относятся аллергические реакции на йод, постлучевые паротит и сиалоаденит, гастрит, цистит, пульмонит (при метастазах в легкие), костномозговая депрессия, транзиторные аменорея и гипоспермия. Перечисленные нарушения носят преходящий характер и длятся от нескольких дней до нескольких месяцев.

В представленной статье рассмотрен клинический случай папиллярного рака щитовидной железы с метастазами в лимфоузлы шеи. Пациенту были выполнены тиреоидэктомия, центральная лимфаденэктомия и проведена радиоiodтерапия. Через год после третьего курса лечения радиоiodом у больного наблюдалось развитие постлучевого гастрита, миелодепрессии, а также миелита, проявившегося выраженным болевым синдромом в шейном отделе позвоночника, чувствительными и двигательными расстройствами в руках и ногах. Пульс-терапия глюкокортикоидами в комплексе со средствами, улучшающими микроциркуляцию, нервно-мышечное проведение и уменьшающими выраженность нейропатических нарушений позволили купировать постлучевые осложнения.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, папиллярный рак, радиоiodтерапия, постлучевые осложнения

**Для цитирования:** Фархутдинова Л.М. РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННАЯ ЛУЧЕВЫМ МИЕЛИТОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(3): 223-230. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-223-230

**Abstract**

Over the past decades, there has been an increase in the incidence of thyroid cancer in most countries, and the most common form of thyroid cancer is papillary thyroid cancer. Application of radioiodine therapy for papillary thyroid cancer depends on the degree of postoperative risk of the disease recurrence. Radioactive iodine is recommended after radical thyroidectomy in case of intermediate or high risk of recurrence, that reduces the probability of disease progression and increases survival. The aim of radioiodine therapy is the ablation of thyroid tissue left after thyroidectomy and metastases, accumulating radioactive iodine. The recommended activity of the drug for radioablation is 30 mCi in the intermediate risk group and 30 to 150 mCi with a high risk of recurrence, but total doses and multiplicity of courses varies widely. The acute side effects of radioiodine therapy, the probability of which increases with a radioiodine dose of more than 100 mCi, include allergic reactions to iodine, post-radiation parotitis and sialadenitis, gastritis, cystitis, pulmonitis (with lung metastases), myelodepression, transient amenorrhea and hypo-spermia. The listed violations are transient and last from several days to several months.

\*Контакты/Contacts. E-mail: farkhutdinova@gmail.com

In the presented article the clinical case of papillary thyroid cancer with metastases in the lymph nodes of the neck was examined. The patient underwent thyroidectomy, central lymphadenectomy and radiotherapy. One year after the third course of radioiodine therapy the patient experienced the development of post-radiation gastritis, myelodepression and myelitis, manifested by a marked pain syndrome in the cervical spine and sensory and movement disorder of hands and legs. Pulse therapy with glucocorticoids in combination with drugs that improve microcirculation, neuromuscular conduction and reduce the severity of neuropathic disorders allowed to stop post-radiation complications.

**Key words:** *thyroid gland, papillary thyroid cancer, radioiodine therapy, post-radiation complications*

**For citation:** Farkhutdinova L.M. RADIOIODINE THERAPY OF PAPILLARY THYROID CANCER, COMPLICATED BY A RADIAL MYELITIS. CLINICAL CASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 223-230. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-223-230

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-223-230

АТ-ТГ — антитела к тиреоглобулину, КТ — компьютерная томография, РИТ — радиойодтерапия, рГТТГ — рекомбинантный человеческий ТТГ, СВТ — сцинтиграфия всего тела, ТГ — тиреоглобулин, ТТГ — тиреотропный гормон, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЦЛАЭ — центральная лимфаденэктомия, ЩЖ — щитовидная железа

Последние десятилетия наблюдается увеличение заболеваемости раком щитовидной железы (ЩЖ) в большинстве стран мира. В России за 10 лет этот показатель в РФ возрос почти в 2 раза и составляет 6,4 на 100 000 населения, ежегодно регистрируется около 8000 первичных случаев. Вместе с тем злокачественные новообразования ЩЖ редко являются причиной смерти, поскольку 90% случаев составляет высокодифференцированный рак (папиллярный, фолликулярный) с хорошим клиническим прогнозом, и наиболее распространенной формой аденокарциномы является папиллярный рак (около 80%). Высокая степень дифференцированности аденокарцином ЩЖ обуславливает способность клеток продуцировать тиреоглобулин (ТГ) — специфический белок тиреоидной ткани, и концентрировать йод, присоединение которого к молекуле ТГ обеспечивает образование гормонов ЩЖ. На этом основано использование определение уровня ТГ в крови для контроля эффективности лечения — выявления остаточной ткани, а также применение радиойода с диагностической и лечебной целью [1-3, 10, 13].

## Принципы лечения больных папиллярным раком

Объем хирургического вмешательства зависит от степени риска заболевания. Так, гемитиреоидэктомия считается адекватной операцией при опухоли до 4 см диаметром без экстратиреоидной инвазии, определяемой клинически или по данным ультразвукового исследования (УЗИ), и/или метастатических лимфоузлов, наследственного фактора и облучения головы и шеи в анамнезе. В тех случаях, когда размер опухоли более 4 см или имеется выраженная экстратиреоидная инвазия, регионарные или отдаленные метастазы, проводится тиреоидэктомия с максимальным удалением опухолевой ткани. При выявлении на дооперационном этапе или интраоперационно метастазов в лимфоузлы центральной

зоны (передние лимфатические узлы) рекомендуется центральная лимфаденэктомия (ЦЛАЭ). Распространенная форма заболевания (опухоль более 4 см диаметром, ограниченная ЩЖ, или любого размера, выходящая за пределы органа) и дооперационно верифицированные метастазы в лимфоузлы боковой клетчатки шеи являются показанием к профилактической ЦЛАЭ.

Вопрос о применении радиойодтерапии (РИТ) при папиллярном раке ЩЖ решается в зависимости степени послеоперационного риска рецидива заболевания, стратификация которого ЩЖ основана на рекомендациях Американской тиреодологической ассоциации 2009 г. в модификации 2015 г. [2, 7, 8, 12].

**К группе низкого риска** рецидива папиллярного рака относят следующие случаи\*:

- макроскопически вся опухолевая ткань удалена, локорегионарные и отдаленные метастазы, экстратиреоидная и сосудистая инвазия отсутствуют, первая сцинтиграфия всего тела (СВТ) с <sup>131</sup>I метастатические очаги не обнаруживает, гистологический вариант является неагрессивным;
- метастазы в регионарные лимфоузлы отсутствуют (сN0, с — клиническая классификация) или поражено не более 5 лимфоузлов (pN1, p — патологоанатомическая классификация), размеры метастазов не превышают 0,2 см в наибольшем измерении (микрومتастазы);
- папиллярная микрокарцинома является интратиреоидной (унифокальной или мультифокальной), в этих случаях мутации BRAFV600E\*\* считаются прогностически не значимыми.

**Группа промежуточного риска** включает:

- интратиреоидный папиллярный рак менее 4 см в диаметре при наличии мутации BRAFV600E;
- поражение более 5 лимфоузлов (сN1 или pN1), метастазы имеют размер до 3 см в наибольшем измерении (макрومتастазы);

\* В данной статье приведена стратификация, относящаяся только к папиллярному раку ЩЖ.

\*\* Мутация гена BRAF ассоциируется с мультифокальным ростом опухоли, метастазированием в лимфоузлы и развитием рецидивов, поэтому рассматривается в качестве маркера стратификации риска.

- микроскопическая экстракореоидная инвазия;
- папиллярный рак с сосудистой инвазией;
- мультифокальная папиллярная микрокарцинома с микроскопической экстракореоидной инвазией и мутацией *BRAFV600E*;
- наличие метастатических очагов на шее, накапливающих радиоактивный йод по данным первой СВТ с  $^{131}\text{I}$ .

**К группе высокого риска** рецидива папиллярного рака относят следующие варианты:

- резидуальная опухоль;
- опухоль в сочетании с мутацией *TERT\*±BRAF*;
- поражение лимфоузлов рN1 с любым метастатическим узлом более 3 см в наибольшем измерении;
- макроскопическая экстракореоидная инвазия;
- доказанные отдаленные метастазы;
- высокая концентрация ТГ, характерная для отдаленных метастазов.

Радиоактивный йод применяется в случае промежуточного или высокого риска рецидива рака ЩЖ после радикальной тиреоидэктомии, что уменьшает вероятность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость. При низком риске РИТ не показана, поскольку не влияет на смертность пациентов данной группы.

Целью РИТ является абляция оставшейся после тиреоидэктомии ткани ЩЖ и метастазов, накапливающих радиоактивный йод. Первый курс РИТ проводится через 3–6 недель после тиреоидэктомии. В тех случаях, когда первоначально выполнялась органосохраняющая операция на ЩЖ, отнесение пациента к группе промежуточного или высокого риска рецидива является показанием к выполнению тиреоидэктомии в радикальном объеме.

Эффективность радиойодабляции зависит от активности поглощения  $^{131}\text{I}$  тиреоцитами, которая в свою очередь определяется уровнем тиреотропного гормона (ТТГ). Рекомендуется проводить РИТ до назначения препарата левотироксина, кроме того, в течение 3–4 недель до процедуры РИТ следует придерживаться диеты с низким содержанием йода. Тем пациентам, кто получает левотироксин, этот препарат отменяют за 4 недели до РИТ, альтернативой является введение рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ)\*\*, что позволяет обследовать и лечить пациента с использованием радиойода, не отменяя левотироксин натрия. Целевым считается уровень ТТГ более

30 мЕд/л, вместе с тем оптимальная концентрация этого гормона не определена.

Для оценки накопления радиофармпрепарата проводится СВТ с  $^{131}\text{I}$  в дозе от 2–5 (для определения остаточной ткани после тиреоидэктомии) до 10 мКи (для выявления отдаленных метастазов). РИТ проводят в случае высокого захвата препарата опухолью, применяя 30 мКи в группе промежуточного риска и от 30 до 150 мКи в группе высокого риска. Отдаленные метастазы в легкие поддаются лечению радиойодом, однако с увеличением размеров метастатических очагов эффективность РИТ снижается.

Наблюдение за пациентом в динамике нацелено на раннее выявление рецидива или прогрессирования заболевания (метастазирования). Через 2–3 месяца после первичного лечения анализируется тиреоидный статус (ТТГ, свободные фракции тироксина и трийодтиронина) для оценки адекватности заместительной терапии левотироксином натрия. Спустя 6–12 месяцев для подтверждения ремиссии проводится осмотр, УЗИ, компьютерная томография (КТ) по показаниям, СВТ, анализ крови на ТГ на фоне стимуляции\*\*\* (отмена левотироксина за 4 недели до анализа или введение рчТТГ) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

Послеоперационное ведение пациента подразумевает динамическую стратификацию риска, согласно которой выделяют четыре основные группы в зависимости от результатов лечения.

- I. Биохимическая ремиссия:
  - ✓УЗИ, СВТ, КТ не выявляют патологических очагов;
  - ✓нестимулированный ТГ — менее 0,2 нг/мл;
  - ✓стимулированный ТГ — менее 1,0 нг/мл.

В этой группе пациентов вероятность рецидива составляет 1–4%.

- II. Биохимический рецидив:
  - ✓УЗИ, СВТ, КТ не выявляют патологических очагов;
  - ✓нестимулированный ТГ — более 1,0 нг/мл;
  - ✓стимулированный ТГ — более 10 нг/мл;
  - ✓вираж антител к ТГ (АТ-ТГ).

Примерно в 30% случаев у больных этой группы биохимические показатели спонтанно снижаются, в 20 — наблюдается ремиссия после дополнительной РИТ, в 20% — структурный рецидив. В связи

\* Мутация гена *TERT*, кодирующего активность теломеразы, обуславливает способность неограниченного деления клеток.

\*\* Препарат рчТТГ используется с 2005 г. в странах Европейского Союза и с 2007 г. в США. В России препарат рчТТГ не входит в протокол ведения больных дифференцированным раком ЩЖ, поэтому при необходимости пациенты приобретают его самостоятельно. Стоимость — около 1200 евро.

\*\*\* Высококчувствительные методы определения ТГ в крови (<0,1 нг/мл) считаются альтернативой проведения стимулирующих тестов.

с этим сохранение стабильной концентрации ТГ или ее снижение позволяет в большинстве случаев ограничиваться наблюдением. При росте ТГ или выраже АТ-ТГ рекомендуется активное обследование и дополнительная РИТ. Смертность от рака ЩЖ не превышает 1%.

### III. Неопределенный опухолевый статус:

- ✓ УЗИ, СВТ, КТ не выявляют патологических очагов или результаты являются неспецифичными;
- ✓ нестимулированный ТГ — от 0,2 до 1,0 нг/мл;
- ✓ стимулированный ТГ — от 1,0 до 10,0 нг/мл;
- ✓ титр АТ-ТГ стабильный или снижается.

Вероятность структурного рецидива в этой группе несколько ниже, чем в предыдущей — 15–20% (неспецифические изменения могут быть стабильными или исчезнуть). В большинстве случаев проводится наблюдение (визуализация, ТГ) и биопсия при подозрительных изменениях. Смертность от рака ЩЖ не превышает 1%.

### IV. Структурный рецидив:

- ✓ структурные или функциональные признаки опухоли при любом уровне ТГ или АТ-ТГ.

Примерно у 50–60% пациентов этой группы опухоль персистирует, несмотря на дополнительное лечение. Смертность от рака ЩЖ при регионарных метастазах составляет 41%, при отдаленных — 50%.

Степень риска заболевания определяет выбор режима терапии тиреоидными гормонами:

- ✓ заместительной терапии, направленной на коррекцию гипотиреоза, целевой уровень ТТГ — 0,5–2,0 мЕд/л;
- ✓ супрессивной терапии, подавляющей ТТГ-зависимый рост остаточных опухолевых клеток, ТТГ менее 0,1 мЕд/л, свободный тироксин — не превышает верхнюю границу нормы;
- ✓ мягкой супрессии, ТТГ в пределах 0,1–0,5 мЕд/л.

Супрессивная терапия проводится в группе высокого риска и структурного рецидива (за исключением пациентов с фибрилляцией предсердий, которым рекомендуется мягкая супрессия), а также в группе промежуточного риска, биохимического рецидива и неопределенного опухолевого статуса (за исключением случаев тахикардии и периода менопаузы, когда рекомендуется мягкая супрессия, а также лиц старше 60 лет, пациентов с фибрилляцией предсердий и остеопорозом, которым рекомендуется заместительная терапия).

Определение ТГ считается наиболее чувствительным методом динамического наблюдения, поскольку

ку данный показатель является специфическим маркером тиреоцитов и клеток высокодифференцированного рака ЩЖ (папиллярного и фолликулярного). Для проведения данного исследования используются методы с чувствительностью не менее 0,2 нг/мл. Следует учитывать, что наличие в крови АТ-ТГ может обуславливать ложноотрицательный результат исследования ТГ. Вместе с тем ТГ может выявляться в течение нескольких месяцев после первичного лечения, поэтому определять его ранее трех месяцев после проведения последнего лечебного этапа нецелесообразно.

Послеоперационное исследование ТГ и АТ-ТГ на фоне терапии левотиroxином рекомендуется проводить каждые 6–12 месяцев. В группе высокого риска интервалы могут быть меньше, а при биохимической ремиссии — больше — от 12 до 24 месяцев. Повторное определение стимулированного ТГ проводится в группах высокого риска, структурного и биохимического рецидива, неопределенного статуса, в то время как при низком риске и биохимической ремиссии повторное исследование ТГ не рекомендуется. Уровень ТТГ оценивается не реже, чем 1 раз в 12 месяцев.

Проведение УЗИ шеи показано через 6–12 месяцев в зависимости от группы риска и результатов исследования ТГ. В случае обнаружения подозрительных лимфоузлов по данным УЗИ с максимальным размером более 0,8–1,0 см рекомендуется прицельная тонкоигольная биопсия с определением ТГ в смыве из иглы. При меньшем размере лимфоузла возможно динамическое наблюдение. Проведение КТ обосновано при сомнительных результатах УЗИ в отношении распространенности заболевания, подозрении на прорастание органов шеи, а также для выявления метастазов в легкие и лимфоузлы средостения в группе высокого риска с повышенным уровнем ТГ (как, правило, более 10 нг/мл) или выражом АТ-ТГ, независимо от данных СВТ. КТ или МРТ брюшной полости, МРТ головного мозга и скелета рекомендуются пациентам группы высокого риска с повышенной концентрацией ТГ (как правило, более 10 нг/мл) при наличии признаков метастатического поражения данных органов, а также при отсутствии метастазов в легкие, лимфоузлы шеи и средостение [2].

Большинство рецидивов выявляется в первые три года установления диагноза, при этом локальные рецидивы и регионарные метастазы прогноз не ухудшают. В редких случаях возможно развитие рецидива и через 20 лет.

Согласно A.R. Shaha, выживаемость при высокодифференцированном раке ЩЖ в группе низкого риска составляет 99%, среднего — 87, высокого — 57% [5, 6, 11, 14, 15].

## Осложнения радиойодтерапии

Для лечения, как и для диагностики, используется радиоактивный  $^{131}\text{I}$  с периодом полураспада 8,05 суток. Проникающая способность  $\beta$ -частиц, составляющих 90% излучения, не превышает 2,2 мм, что позволяет избежать повреждения окружающих тканей.

Рекомендуемая активность препарата для проведения радиоабляции составляет, как отмечалось выше, в группе промежуточного риска — 30 мКи, в группе высокого риска — от 30 до 150 мКи, при этом суммарные дозы и кратность курсов широко варьируют. К острым побочным эффектам радиойодтерапии, вероятность которых повышается при дозе радиойода более 100 мКи, относятся аллергические реакции на йод, постлучевые паротит и сиалоаденит, гастрит, цистит, пульмонит (при метастазах в легкие), костномозговая депрессия, транзиторные аменорея и гипоспермия. Перечисленные нарушения носят преходящий характер и длятся от нескольких дней до нескольких месяцев.

Отдаленными последствиями применения радиойода являются раки других локализаций, риск которых возрастает при дозах препарата свыше 600–700 мКи [4].

В доступной литературе авторами не были найдены сведения о возможности развития миелита на фоне радиойодтерапии. В связи с этим приводим собственное наблюдение.

## Клинический случай

Пациент 26 лет 13 октября 2016 г. поступил в отделение неврологии Республиканской клинической больницы (РКБ) им. Г.Г. Куватова (Уфа). Жалобы при поступлении: онемение в руках и ногах, снижение чувствительности в руках, слабость в конечностях, затруднение мелкой моторики, периодические боли в кистях, стопах и шейном отделе позвоночника, а также боль в поясничном отделе и ногах при наклоне головы. При неврологическом осмотре диагностирован верхний периферический легкий дистальный парапарез, пирамидная дисфункция в ногах, дистальная парестезия. Ухудшение самочувствия больной отмечает в течение двух месяцев — сначала появились интенсивные боли в шейном отделе позвоночника, затем присоединились онемение, покалывание, слабость в конечностях, стало трудно удерживать инструменты (работает слесарем), писать, появились затруднения при ходьбе, впоследствии онемение распространилось на все тело.

По результатам МРТ шейного отдела позвоночника 5 октября 2016 г. выявлена патологическая зона протяженностью 1,8 см интрамедуллярно на уровне Th1-позвонка, что было интерпретировано как вероятное проявление поперечного миелита. Пациента экстренно госпитализировали в отделение неврологии Центральной городской больницы (г. Учалы), где он получил пульс-терапию (метипред 1000 мг три раза в течение 1 недели). На фоне лечения уменьшились выраженность болевого синдрома и слабость в конечностях, после чего больной направлен в неврологическое отделение в Уфу.

Из анамнеза: 5 лет назад, в январе 2012 г., во время профилактического осмотра обнаружено образование ЩЖ справа. По данным УЗИ очаговое образование 3 см диаметром в нижнем полюсе правой доли ЩЖ характеризовалось изменениями, подозрительными на онкологию: нечеткими неровными контурами и выраженным интранодулярным кровотоком. По результатам ТАБ установлен диагноз папиллярный рак, T3N0M0. В феврале 2012 г. проведена тиреоидэктомия. Гистологическое исследование правой доли — папиллярная карцинома с инвазией капсулы ЩЖ на половину ее толщи, левой доли — узловой макрофолликулярный зоб на фоне аутоиммунного тиреоидита. Рекомендовано наблюдение хирурга-эндокринолога, прием левотироксина 100 мкг в сутки, контроль ТТГ через 2 месяца. Однако больной по семейным обстоятельствам прибыл на контрольное обследование через 14 месяцев, в апреле 2013 г. Обследование обнаружило очаговое образование 9 мм диаметром в ложе левой доли ЩЖ и увеличение регионарных лимфоузлов с обеих сторон. Выполнено удаление опухоли ложа левой доли, гистологическое заключение — узловой токсический зоб, реактивный синусовый гистиоцитоз. Рекомендована консультация радиолога для решения вопроса о необходимости РИТ.

Повторное обследование через 3 месяца, в июле 2013 г., не обнаружило патологических изменений по данным УЗИ ЩЖ, однако уровень ТГ оказался высоким — 81,4 нг/мл, в связи с чем 12 июля 2013 г. проведен курс РИТ (81 мКи) и доза левотироксина увеличена до 275 мкг/сут. Сцинтиграфия всего тела через 3 дня выявила повышенное накопление радиопрепарата в проекции удаленной ЩЖ (10,2% от СВТ), что наряду с высокой концентрацией ТГ стало основанием к планированию второго курса радиойодтерапии через 6 месяцев.

По результатам обследования в феврале 2014 г. ТГ составил 66,87 нг/мл, АТ-ТГ менее 20 МЕ/мл (на фоне отмены левотироксина). УЗИ шеи не выявило патологии в проекции удаленной ЩЖ, однако в области шеи справа в средней трети по ходу сосудистого пучка визуализировало 2 гипоехогенных

узла размером 14\*7 и 9\*7 мм. Под контролем УЗИ была произведена пункция шейного узла справа, цитологическое исследование обнаружило на фоне лимфоидных клеток группу клеток больше похожих на папиллярный рак ЩЖ. Проведен 2-й курс РИТ (81 мКи). Сцинтиграфия всего тела через 3 дня после лечения определила очаг повышенного накопления радиопрепарата в проекции шеи — 2,8% от СВТ, а тиреосцинтиграфия — очаг повышенного накопления в проекции лимфоузлов шеи, что с учетом результатов УЗИ указывало на метастаз в лимфоузлы шеи.

В том же месяце больному была произведена операция — ЦЛАЭ I–V уровня справа. Гистологическое исследование подтвердило метастазы папиллярной карциномы ЩЖ в лимфоузлы IIa–IV уровня с очаговым врастанием в капсулу лимфоузлов, без прорастания в окружающие мягкие ткани. Дозу левотироксина было рекомендовано увеличить до 300 мкг в сутки.

Через 3 месяца, в мае 2014 г., согласно заключению УЗИ ЩЖ — состояние после струмэктомии слева и резекции правой доли и перешейка, правая доля размером 14\*18\*44 мм, объем 5,3 см<sup>3</sup>, левая — 7\*7\*21 мм, объем 0,5 см<sup>3</sup>, общий объем — 5,8 см<sup>3</sup>. УЗИ органов брюшной полости, рентгенография грудной клетки также патологии не выявили. В августе 2014 г. ТГ составил 0,75 нг/мл, АТ-ТГ менее 0,9 МЕ/мл (на фоне отмены левотироксина). В том же месяце был проведен 3-й курс РИТ (81 мКи). Проведенное через 3 дня обследование обнаружило в области шеи 2 очага гиперфиксации радиопрепарата — 4% от СВТ. Результат УЗИ шеи — состояние после тиреоидэктомии.

В июле 2015 г. УЗИ ЩЖ левой доли и перешейка не визуализировало, дополнительных образований в их проекции не выявило, в проекции правой доли определило частично сохраненную железистую ткань 13\*7\*26 мм, объемом 1,2 см<sup>3</sup> неоднородной структуры за счет двух гипоехогенных аваскулярных образований в нижнем полюсе до 2,3 мм диаметром с четкими ровными контурами. Рентгенография органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости патологии не обнаружило. ТГ составил 0,29 нг/мл, АТ-ТГ менее 0,9 МЕ/мл (на фоне отмены левотироксина).

В августе 2015 г. СВТ и тиреосцинтиграфия очагов гиперфиксации радиопрепарата не выявили. С учетом низкого уровня ТГ и АТ-ТГ, отсутствия патологического накопления радиопрепарата по данным сцинтиграфии, диагностирована ремиссия заболевания. Рекомендовано продолжить прием препарата левотироксина в максимально переносимой дозе, контрольное УЗИ шеи и анализ крови на ТГ (нестимулированный) 1 раз в 6–9 месяцев,

УЗИ брюшной полости и рентгенография органов грудной клетки — 1 раз в год, наблюдение онколога и эндокринолога по месту жительства.

С осени 2015 г., через год после 3-го курса радиойодтерапии, у больного появились периодические боли в животе, слабость. По результатам клинического анализа крови отмечалось флюктуирующее снижение лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина, а также относительный лимфоцитоз с нейтропенией. В связи с этим больной получал препараты железа, витамин В12, фолиевую кислоту, однако болевой синдром в эпигастрии и слабость прогрессировали. В июне 2016 г. по данным обследования выявлена панцитопения в периферической крови: лейкоциты составили  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $4,04\text{--}5,90 \cdot 10^9/\text{л}$ , здесь и далее в скобках указан референсный интервал), тромбоциты —  $80 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $142\text{--}424 \cdot 10^9$ ), эритроциты —  $2,24 \cdot 10^{12}/\text{л}$  ( $4,04\text{--}5,90 \cdot 10^{12}$ ), гемоглобин — 68 г/л (120–170). В лейкоформуле наблюдалось повышение относительного количества лимфоцитов до 57% (19,0–37,0) наряду со снижением числа сегментоядерных нейтрофилов до 37% (47–72). Биохимическое исследование крови обнаружило явления цитолиза: увеличение активности креатинфосфокиназы до 417 Ед/л (до 190) и аспаратаминотрансферазы до 47 Ед/л (5,0–38,0). Фиброгастродуоденоскопия выявила геморрагический гастрит, МРТ брюшной полости — увеличение селезенки до 139\*64 мм.

Пациент был госпитализирован в стационар, где получил лечение, включавшее гемотрансфузии, блокаторы протонной помпы, гастроцитопротекторы, ферментные препараты, в результате самочувствие нормализовалось, показатели крови достигли референсных значений. Однако через 2 недели после выписки появились неврологические жалобы, о которых речь шла выше, потребовавшие экстренной госпитализации по месту жительства, назначения пульс-терапии метипредом и последующего перевода в специализированное отделение в Уфу.

В условиях отделения неврологии РКБ им. Г.Г. Куватова проводился дифференциальный диагноз между паранеопластическим поражением спинного мозга, дисметаболическими изменениями нервной системы и неврологической патологией воспалительного генеза.

По результатам клинического анализа крови выявлены преходящие тромбоцитопения и относительный лимфоцитоз. Так, от 14.10.2016 количество тромбоцитов составило  $80 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $142\text{--}424 \cdot 10^9$ ), лимфоцитов (в лейкоформуле) — 43% (19,0–37,0). Через 10 дней, 25.10.2016, уровень тромбоцитов и лимфоцитов были в пределах нормы —  $241 \cdot 10^9/\text{л}$  и 27%, соответственно.

Данные стеральной пункции обнаружили гипоклеточность костного мозга (количество миелокариоцитов —  $34 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $50,0-150 \cdot 10^9$ )) и увеличение относительного числа лимфоцитов (17,3% (4,3–13,7)). По результатам иммунофенотипирования клеток костного мозга, наблюдалось повышение относительного количества В-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>) до 25% (7–17) и Т-цитотоксических клеток (CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>) до 40% (19–35). Исследование ликвора не выявило патологических отклонений.

Тиреоидные показатели соответствовали эутиреоидному статусу: ТТГ — 0,86 мМЕ/мл (0,23–3,4), Т4 — 22,6 пмоль/л (10,0–23,2). Низкий уровень ТГ –0,07 нг/мл (1,4–74,0) наряду с отсутствием патологических изменений по УЗИ ЩЖ и рентгену легких подтверждали ремиссию онкологического заболевания. По результатам УЗИ органов брюшной полости отмечалась нормализация размеров селезенки (121\*60 мм).

Стимуляционная электронейромиография определила признаки дисфункции проведения по корешкам С6–С8, L5–S1, умеренной миелопатии сенсорных волокон срединного и локтевого нервов слева. Данные МРТ от 24.10.2016 по сравнению с МР-картиной от 05.10.2016 отражали положительную динамику — уменьшение интенсивности сигнала в миелопатическом очаге.

По итогам обследования паранеопластический генез изменений нервной системы был исключен на основании ремиссии онкологического заболевания. Дисметаболическая причина болезни также была отвергнута ввиду отсутствия провоцирующих факторов (злоупотребления алкоголем, токсикомании и др.).

Вместе с тем постепенное появление и прогрессирование неврологической симптоматики, обратное развитие большей части симптомов на фоне пульс-терапии метипредом, включая положительную динамику по МРТ, соответствовали в большей степени воспалительной природе патологического процесса, по-видимому, иммунного характера, связанного с воздействием ионизирующего излучения.

Об активации иммунной системы свидетельствует относительный лимфоцитоз в периферической крови, повышенный уровень В-лимфоцитов и цитотоксических клеток по данным иммунофенотипирования клеток костного мозга, а также спленомегалия. Преимущественное повреждение шейного отдела спинного мозга, по-видимому, обусловлено анатомической близостью к щитовидной железе, в резидуальной ткани которой радиодой концентрируется. Вероятность лучевого миелита подтверждается также сравнительно высокой ку-

мулятивной дозой радиации, полученной пациентом — более 200 мКи.

Как известно, основой механизма радиационного воздействия является окислительный стресс с образованием большого количества химически агрессивных радикалов, повреждающих клетки. В отличие от высоких доз радиации, которые вызывают массивную гибель клеток с развитием лучевой болезни, средние дозы способствуют активации аутоиммунных реакций, что в данном случае подтверждается сопряженностью выявленных нарушений с активацией лимфоцитарного звена иммунной системы и эффектом глюкокортикоидной терапии [9].

В неврологическом отделении РКБ им. Г.Г. Куватова диагноз был сформулирован следующим образом: вторичная миелополирадикулонейропатия на фоне соматического неблагополучия (бластома щитовидной железы, состояние после хирургического лечения и повторных курсов радиойодтерапии, флуктуирующая реактивная панцитопения), верхний периферический легкий дистальный парез, пирамидная дисфункция в ногах, дистальная парестезия. Лечение было направлено на улучшение микроциркуляции (пентоксифиллин) и нервно-мышечного проведения (прозерин), уменьшение выраженности нейропатических нарушений (карбамазепин, amitриптилин, магнитотерапия воротниковой зоны).

Пациент был выписан со значительным улучшением, обследование в динамике в 2016–2017 гг. не выявило патологических отклонений.

Таким образом, в представленном случае радиотерапия сопровождалась развитием острых постлучевых осложнений — гастрита, миелодепрессии, а также миелита. Преимущественное повреждение слизистой желудка связано с пероральным приемом препарата. Выраженные нарушения со стороны системы крови обусловлены высокой чувствительностью клеток крови к ионизирующему излучению, выявленные преходящие изменения в гемограмме объясняются продолжительностью жизни этих клеток и периодическим восстановлением их числа в периферической крови за счет образования молодых форменных элементов. Развитие миелита шейного отдела обусловлено, по-видимому, его анатомической близостью к ЩЖ, и возможность данного осложнения следует учитывать при проведении радиойодтерапии папиллярного рака.

#### **Конфликт интересов/Conflict of interests**

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/ References:

1. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Проект: Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба (новая редакция 2015 года). Эндокринная хирургия. 2015; 1: 15–21.  
Bel'cevich D.G., Vanushko V.E., Mel'nichenko G.A. i dr. Project: Clinical recommendations of the Russian Endocrinology Association for the diagnosis and treatment of nodular goiter (new version of 2015). Jendokrinnaja hirurgija. 2015; 1: 15–21 [in Russian].
2. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. Эндокринная хирургия. 2017; 11(1): 6–27.  
Bel'cevich D.G., Vanushko V.E., Rumjancev P.O. i dr. Russian Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Highly Differentiated Thyroid Cancer in Adults, 2017. Jendokrinnaja hirurgija. 2017; 11(1): 6–27 [in Russian].
3. Кияев А.В. Комментарии к разделу клинических рекомендаций Американской тиреодологической ассоциации, посвященному диагностике и лечению узлового зоба у детей. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2015; 11(4): 40–50.  
Kijaev A.V. Comments on the section of the clinical recommendations of the American Thyroid Association on the diagnosis and treatment of nodular goiter in children. Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireodologija. 2015; 11(4): 40–50 [in Russian].
4. Ребеко В.Я., Ребеко И.В. Осложнения и отдаленные последствия радиоiodтерапии рака щитовидной железы. Медицинские новости. 2000; 6: 17–19.  
Rebeka V.Ja., Rebeka I.V. Complications and long-term consequences of thyroid cancer radioiodine therapy. Medicinskie novosti. 2000; 6: 17–19 [in Russian].
5. Романчишен А.Ф. Применение хромолимфографии для выбора объема операций у больных раком щитовидной железы. Эндокринная хирургия. 2014; 1: 47–52.  
Romanchishen A.F. Application of chromolymphography for the choice of volume of operations in patients with thyroid cancer. Jendokrinnaja hirurgija. 2014; 1: 47–52 [in Russian].
6. Румянцев П.О. Роль таргетной терапии мультикиназами ингибиторами в лечении резистентного к радиоiodтерапии дифференцированного рака щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2015; 11(2): 25–32.  
Rumjancev P.O. The role of targeted therapy with multikinase inhibitors in the treatment of radioiodine-differentiated thyroid cancer. Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireodologija. 2015; 11(2): 25–32 [in Russian].
7. Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Зарайский М.И. и др. Определение BRAF-мутации в папиллярных микрокарциномах щитовидной железы — дополнительный маркер стратификации риска. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014; 10(3): 35–39.  
Semenov D.Ju., Boriskova M.E., Zarajskij M.I. i dr. Determination of BRAF mutation in the papillary microcarcinoma of the thyroid gland is an additional marker of risk stratification. Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireodologija. 2014; 10(3): 35–39 [in Russian].
8. Смирнова В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2015; 11(2): 11–24.  
Smirnova V.A., Semkina G.V., Platonova N.M., Vanushko V. Je. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireodologija. 2015; 11(2): 11–24 [in Russian].
9. Фархутдинова Л.М. Окислительный стресс. История вопроса. Вестник Академии наук Республики Башкортостан. 2015; 20(1(77)): 42–49.  
Farhutdinova L.M. Oxidative stress. Background. Vestnik Akademii nauk Respubliki Bashkortostan. 2015; 20(1(77)): 42–49 [in Russian].
10. Фархутдинова Л.М. Региональные особенности микроэлементного статуса организма человека в развитии тиреоидной и соматической патологии. Дисс. ...д-ра мед. Наук. Челябинск: ЧГМА. 2007; 249 с.  
Farhutdinova L.M. Regional features of the microelement status of the human body in the development of thyroid and somatic pathology. Diss. ...d-ra med. Nauk. Cheljabinsk: ChGMA. 2007; 249 p. [in Russian].
11. Черников Р.А., Валдина Е.А., Воробьев С.Л. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения при папиллярном раке щитовидной железы и сравнительная оценка тактики лечения. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014; 10(1): 31–37.  
Chernikov R.A., Valdina E.A., Vorob'ev S.L. i dr. Long-term results of surgical treatment for papillary thyroid cancer and comparative evaluation of treatment tactics. Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireodologija. 2014; 10(1): 31–37 [in Russian].
12. Lee YS, Lim H, Chang H-S, et al. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. J. Korean Med Sci. 2014.29.5.676.
13. Lin J-D. Increased incidence of papillary thyroid microcarcinoma with decreased tumor size of thyroid cancer. Med. Oncol. 2009; 27(2):510-518. doi: 10.1007/s12032-009-9242-8.
14. Shaha A. Treatment of thyroid cancer based on risk groups. J. Surg. Oncol. 2006. 94; 8:683 — 691. PMID: 17131422
15. Takami H, Ito Y, Okamoto T, et al. Revisiting the guidelines issued by the Japanese society of thyroid surgeons and Japan association of endocrine surgeons: A gradual move towards consensus between Japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma. World J. Surg. 2014; 38(8):2002-2010. doi: 10.1007/s00268-014-2498-y

A

Статья получена/Article received 19.03.2018 г.  
Принята к публикации/ Adopted for publication  
07.05.2018 г.