

*на правах рукописи*

ШЕРЕМЕТА МАРИНА СЕРГЕЕВНА

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ГИПЕРТИРЕОЗА  
РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ И  
УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ**

3.1.19. – эндокринология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

**Дедов Иван Иванович**

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

**Официальные оппоненты:**

**Здор Виктория Владимировна,**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

**Догадин Сергей Анатольевич,**

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

**Крылов Валерий Васильевич,**

доктор медицинских наук, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ имени А.Ф. Цыба филиала ФГБОУ НМИЦ радиологии Минздрава России

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновн

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) широко распространены среди патологий эндокринной системы. Гипертиреоз является одной из причин синдрома тиреотоксикоза, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. В общей популяции его распространенность составляет 1,2-1,6%, включая манифестные (0,5-0,6%) и субклинические формы (0,7-1,0%) (Фадеев В.В., 2020). В регионах с достаточным потреблением йода преобладает болезнь Грейвса (БГ) в 80-85% случаев, тогда как в регионах йодного дефицита встречаются токсическая аденома (10%) и многоузловой токсический зоб (50%) (Biondi V., Cooper D.S., 2008).

Гипертиреоз наблюдается во всех возрастных группах, и его частота увеличивается с возрастом. У детей до 16 лет заболеваемость составляет 1 случай на 100 000, а у населения в целом — 18,4 случая на 100 000 (Bahn R.S. et al., 2011). БГ является самой частой причиной гипертиреоза у детей и подростков, составляя 10-15% всех заболеваний ЩЖ у детей (Gruñeiro-Papendieck L. et al., 2003; Kaguelidou F. et al., 2008).

БГ часто сопровождается экстра tiroидными проявлениями, такими как эндокринная офтальмопатия (ЭОП), претибиальная микседема и акропатия. Частота клинически явной ЭОП составляет 30-50%, хотя реальная частота выше из-за субклинических форм (Bartalena L., Tanda M.L., 2022). В настоящее время нет четких данных о причинах возникновения и последовательности развития аутоиммунного воспаления в тканях орбиты (Camprenni A. et al., 2023; Smith T.J., Hegedus L., 2016). После терапии радиоактивным йодом (РЙТ) в 15-33% случаев наблюдается ухудшение течения или развитие ЭОП.

Основная цель лечения БГ — устранение симптомов тиреотоксикоза, нормализация секреции тиреоидных гормонов и достижение иммунологической

ремиссии (Аветисов С.Э. и др., 2020). Стойкий эффект от лечения анти тиреоидными препаратами (АТП) достигается в 15-40% случаев, существует высокий риск рецидива тиреотоксикоза на фоне отмены. (Glaser N.S., Styne D.M., 2008). Консервативная терапия АТП сопровождается нежелательными явлениями, такими как агранулоцитоз и гепатотоксичность (Ducornet B., Duprey J., 1988; Meyer-Gessner M. et al., 1989).

РЙТ — не инвазивная альтернатива хирургическому лечению гипертиреоза, имеет преимущества благодаря своей простоте, низкой себестоимости и возможности проведения в амбулаторных условиях (Ваганов Н.В., 2005; Camps M.J. et al., 1996). Радиоактивный йод ( $^{131}\text{I}$ ) используется для диагностики и лечения заболеваний ЩЖ на протяжении восьми десятилетий (Шеремета М.С. и др., 2021). Европейская ассоциация ядерной медицины рекомендует использовать индивидуальные дозировки  $^{131}\text{I}$  для достижения терапевтического эффекта при наименьших уровнях облучения (Gruñeiro-Papendieck L. et al., 2003).

Разработка методов и средств персонализированной РЙТ является одной из важнейших задач национального федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий», национального проекта «Здравоохранение» Российской Федерации (Указ Президента от 07.05.2018 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»).

Отсутствие критериев, учитывающих ответ ткани ЩЖ на облучение, усложняет прогнозирование клинического ответа на РЙТ. Существующие методы определения терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  не учитывают индивидуальные параметры пациента, что приводит к рецидивам (Smith R.N., Wilson G.M., 1967; Jarlöv A.E. et al., 1995). Частота достижения эффекта лечения варьируется от 74 до 81%, при этом не менее 20% пациентов нуждаются в повторных сеансах РЙТ (Santos R.B. et al., 2012; Sundaresh V. et al., 2017).

Современные методы дозиметрического планирования терапии  $^{131}\text{I}$  включают изучение индивидуальной фармакокинетики и использование антропоморфного фантома эндокринной системы (Румянцев П.О. и др., 2020). Разработка персонализированных подходов к РЙТ, включающих спектрометрические технологии и компьютерное моделирование, остается актуальной задачей для повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с гипертиреозом: одноузловым зобом (УТЗ), многоузловым зобом (МТЗ), БГ с/без ЭОП, а также БГ в детском возрасте.

### **Цель работы**

Повышение эффективности РЙТ у пациентов с гипертиреозом на основании комплексного анализа клинико-anamнестических, инструментальных, иммунологических характеристик и применения индивидуального расчета терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  в условиях коморбидности.

### **Задачи исследования**

1. Разработать метод определения индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$  и модель фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  человека в первые 48 часов после введения в организм при проведении РЙТ. Спрогнозировать время достижения безопасных уровней активности  $^{131}\text{I}$  в организме человека для населения после введения индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$ .
2. Разработать инновационные технические средства регистрации данных фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$ , устройство приготовления индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$ .
3. Определить клинические и инструментальные показатели, позволяющие стратифицировать пациентов с болезнью Грейвса и УТЗ/МТЗ, направленных на РЙТ.

4. Выявить предикторы отсутствия эффективности РЙТ на основании клинико-инструментальных, гормональных, иммунологических характеристик, индивидуальной терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  в разные промежутки времени после лечения болезни Грейвса с/без ЭОП и УТЗ/МТЗ.

5. Оценить динамику течения ЭОП после РЙТ. Выявить предикторы ухудшения течения ЭОП после РЙТ.

6. Разработать алгоритмы персонализированной РЙТ с учетом групп риска низкой эффективности и необходимости индивидуального расчета терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  для пациентов разных возрастных групп с болезнью Грейвса с/без ЭОП и УТЗ/МТЗ.

### **Научная новизна**

Впервые разработан новый метод определения индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$  и модель фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  человека в первые 48 часов после введения в организм человека при проведении РЙТ. Спрогнозировано время достижения безопасных уровней активности  $^{131}\text{I}$  в организме человека для населения после введения индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$ . На основании данных индивидуальной фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  и критериев достижения эффекта впервые разработаны персонализированные математические модели расчета индивидуальной терапевтической дозировки  $^{131}\text{I}$ .

Впервые разработаны инновационные технические средства регистрации данных фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$ , устройство приготовления индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$  для пациентов с УЗ, МУЗ, БГ с/без ЭОП, а также БГ в детском возрасте.

Впервые проанализированы клинико-anamnestические данные пациентов с болезнью Грейвса и УТЗ/МТЗ, направленных на РЙТ. Впервые на основании демографических, анамnestических, катамnestических, лабораторно-инструментальных (гормональных) показателей,

ультрасонографических, сцинтиграфических данных) данных и расчета индивидуальной терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  у 909 пациентов выделены и обоснованы прогностические предикторы эффективности и безопасности РЙТ гипертиреоза у пациентов с БГ с/без ЭОП и УТЗ/МТЗ.

Определены критерии персонализации РЙТ с учетом функциональных и топических особенностей ткани ЩЖ и офтальмологической (активности по CAS/тяжести ЭОП по EUGOGO NOSPECS) коморбидности.

Впервые проанализированы клиничко-anamнестические данные пациентов с болезнью Грейвса детского возраста, направленные для проведения РЙТ. На основании клиничко-инструментальных, гормональных данных и индивидуального расчета терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  в разные промежутки времени после РЙТ выявлены предикторы отсутствия эффективности РЙТ.

Предложены алгоритмы персонализированной РЙТ с учетом групп риска низкой эффективности и необходимости индивидуального расчета терапевтической активности  $^{131}\text{I}$ , что позволяет снизить количество рецидивов гипертиреоза до 5-7% и частоту ухудшения ЭОП.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Проведенный анализ клиничко-anamнестических данных пациентов с БГ с/без ЭОП и УТЗ/МТЗ, направленных на РЙТ, позволит клиницистам стратифицировать пациентов по группам риска и повысить эффективность РЙТ.

2. Результаты проведенного исследования позволили установить предикторы эффективности РЙТ у пациентов разных нозологических групп с гипертиреозом и обосновать необходимость проведения персонализированного расчета терапевтической активности  $^{131}\text{I}$ .

3. Разработанный метод определения индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$  и модель фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  человека для пациентов с БГ и УТЗ/МТЗ, включая пациентов детского возраста с БГ, позволяют в течение 48 часов дать

рекомендацию лечащему врачу по назначению дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$  и спрогнозировать длительность пребывания человека в отделении радионуклидной терапии, снизить необоснованную лучевую нагрузку и увеличить показатели оборота койки в стационаре.

4. Проведенный анализ эффективности РЙТ у пациентов детско-подросткового возраста, страдающих БГ, позволяет стратифицировать выбор РЙТ с использованием дозиметрического подхода.

5. Разработанные формулы индивидуального дозиметрического расчета активности изотопа  $^{131}\text{I}$  для пациентов с БГ и УТЗ/МТЗ позволяют повысить эффективность и безопасность РЙТ гипертиреоза человека до 93%.

6. Рекомендованные инновационные технологии для оснащения стационарных отделений радионуклидной диагностики и терапии: устройство автоматизированного приготовления капсул и рабочих растворов  $^{131}\text{I}$ , медицинский индивидуальный дозиметр с возможностью выбора наиболее эффективного изотопа, антропоморфный фантом эндокринной системы для моделирования, имитации и прогнозирования распределения  $^{131}\text{I}$  в тканях — позволяют проводить лечение максимально эффективно и безопасно.

7. Предложенные алгоритмы персонализированной РЙТ с учетом групп риска низкой эффективности и необходимости индивидуального расчета терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  позволяют снизить количество рецидивов гипертиреоза до 5-7% и частоту ухудшения ЭОП.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Установленные клиничко-anamнестические данные пациентов с БГ с/без ЭОП и УТЗ/МТЗ, направленных на РЙТ, позволяют существенно оптимизировать диагностику и лечение данных нозологий.

2. Выделены и обоснованы прогностические предикторы эффективности РЙТ у 909 пациентов с БГ и УТЗ/МТЗ на основании демографических,

анамнестических, катамнестических, лабораторно-инструментальных (гормональных показателей, ультрасонографических, сцинтиграфических) данных и расчета индивидуальной терапевтической активности  $^{131}\text{I}$ .

3. Определены критерии персонализации РЙТ с учетом функциональных и топических особенностей ткани ЩЖ и офтальмологической (активности по CAS/тяжести ЭОП по EUGOGO NOSPECS) коморбидности.

4. Разработанный метод определения индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$  и модель фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  в первые 48 часов позволяют спрогнозировать время достижения безопасных уровней активности  $^{131}\text{I}$  в организме человека для населения после введения индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$ .

5. Разработанные на основании данных индивидуальной фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  и критериев достижения эффекта персонализированные математические модели расчета индивидуальной терапевтической дозировки  $^{131}\text{I}$  позволяют повысить эффективность и безопасность РЙТ.

6. Разработанные алгоритмы персонализированной РЙТ с учетом групп риска низкой эффективности и необходимости индивидуального расчета терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  позволяют снизить количество рецидивов гипертиреоза до 5-7% и частоту ухудшения ЭОП.

### **Апробация результатов**

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 25 июня 2024 года на расширенной межкафедральной конференции ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Результаты и основные положения диссертационной работы за период с 2016 по 2023 годы были доложены на более чем пятнадцати различных конгрессах и конференциях, в том числе за последние три года:

1. Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, 7-9 ноября 2016 года, г. Москва, Россия.
2. Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, 6-8 ноября 2019 года, г. Москва, Россия.
3. III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», 1-4 марта 2017 г., г. Москва, Россия.
4. Всемирный конгресс по остеопорозу, остеоартриту и скелето-мышечным заболеваниям (World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases), 23-26 марта 2017 г., Флоренция, Италия.
5. Международный конгресс Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association congress), 2018 г., Ньюкасл, Великобритания.
6. VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», 22-25 мая 2019 г., г. Москва, Россия.
7. Научно-практическая онлайн-конференция «Актуальные вопросы эндокринологии», 2020 г., г. Пятигорск, Россия.
8. IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», 22-25 сентября 2021 г., г. Москва, Россия.
9. Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», 2020 г., г. Москва, Россия.
10. XVIII Российская научно-практическая конференция «Достижения науки в практику детского эндокринолога», 4-5 июня 2022 г., г. Москва, Россия.
11. Научно-практическая конференция с международным участием «Мультидисциплинарная персонализированная медицина. Тераностика —

интеграционная платформа развития онкологии», 16-17 сентября 2022 г., г. Москва, Россия.

12. IV Международный форум онкологии и радиотерапии, 20-24 сентября 2021 г., г. Москва, Россия.

13. Всероссийская научно-образовательная конференция «Актуальные вопросы современной эндокринологии», 19-20 ноября 2022 г., г. Москва, Россия.

14. III Конференция по орфанным и детским эндокринным заболеваниям «Молекулярно-генетические исследования в практике детского эндокринолога», 28-29 марта 2023 г., г. Москва, Россия.

15. Московский онкологический форум, 15-17 июня 2023 г., г. Москва, Россия.

16. VI Международный форум онкологии и радиотерапии For Life, 12-14 сентября 2023 г., г. Москва, Россия.

17. X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», 23-26 мая 2023 г., г. Москва, Россия.

По теме диссертации опубликовано 43 работы, в отечественной литературе 37, в иностранных журналах — 6 (шесть), в журналах, рецензируемых ВАК РФ, — 23 (двадцать три), опубликована монография «Персонализированная медицина» (глава «Тераностика — бесценный инструмент персонализированной медицины»), монография «Эндокринопатия и вспомогательные репродуктивные технологии» («Планирование беременности методами ВРТ при комбинированном лечении ДРЦЖ»).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 197 страницах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, главы обсуждения

полученных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, приложений и благодарностей. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 42 рисунками. Список литературы включает 165 источников, в том числе 40 русскоязычных и 127 англоязычных публикаций.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Исследование выполнено на базе отдела радионуклидной диагностики и терапии (НИИ онкоэндокринологии) (заведующий отделением — Шеремета М.С.) ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва (1989-2018 гг. — директор — академик РАН Дедов И.И.; 2018 г. — и.о. директора — академик РАН Шестакова М.В.; 2019 г. — настоящее время — директор — член-корреспондент РАН Мокрышева Н.Г.).

Источники случаев: были проанализированы данные историй болезни пациентов, получивших РЙТ в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Способ формирования выборки — сплошной. Время случаев: периоды с 2016 по 2022 гг.

Проведено продольное, ретроспективное, одноцентровое исследование.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины любого возраста.
2. Установленные диагнозы согласно критериям постановки диагноза: БГ (Код по МКБ-10 – E05.0), УТЗ (Код по МКБ-10 – E05.1), МТЗ (Код по МКБ-10 – E05.2).
3. Проведение РЙТ по поводу БГ и УТЗ.

Критерии исключения:

1. Наличие ЭОП.
2. Беременность, лактация.

3. Нарушения периферического метаболизма тиреоидных гормонов (синдром резистентности к тиреоидным гормонам).

4. Воспалительные заболевания щитовидной железы.

4.1 Острый тиреоидит.

4.2 Подострый тиреоидит.

5. Наличие острых сопутствующих заболеваний в период наблюдения.

5.1 Наличие в общеклиническом анализе крови данных о тромбоцитопении ( $<150 \times 10^9/\text{л}$ ) и лейкопении ( $<3 \times 10^9/\text{л}$ ).

5.2 Развитие токсического гепатита и острого повреждения почек (ОПП).

5.3 Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

5.4 Нарушения углеводного обмена (сахарный диабет 1-го и 2-го типа) в состоянии декомпенсации.

5.5 Наличие туберкулеза легких в активной фазе.

5.6 Наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, ОНМК, ТЭЛА) в стадии декомпенсации.

6. Наличие официально задокументированных психических расстройств.

7. Наличие официально задокументированных злокачественных новообразований.

В зависимости от поставленных целей и задач было сформировано 2 этапа исследования.

### *Этап 1. Анализ эффективности РИТ у пациентов с БГ.*

Проведено исследование, в котором изучалась эффективность РИТ у взрослых пациентов и пациентов детского возраста с БГ без ЭОП и с ЭОП в зависимости от исходных характеристик дозиметрического планирования и оценки исходных/клинических клинико-лабораторных показателей. Исследуемые группы пациентов были сформированы по наличию эффекта РИТ через 6 месяцев после ее

проведения. Сбор данных проводился в нескольких точках: за 1 неделю до даты проведения РЙТ (анамнестические, демографические, инструментально-биохимические, иммунологические показатели, офтальмологический осмотр, дозиметрическое планирование), через 3, 6 и 12 месяцев после проведения РЙТ (инструментальные, гормональные, биохимические, иммунологические показатели, офтальмологический осмотр).

*Этап 2. Анализ эффективности РЙТ у пациентов с УТЗ.*

Проведено исследование, в котором изучалась эффективность РЙТ у пациентов с одноузловым и многоузловым токсическим зобом в зависимости от исходных характеристик дозиметрического планирования и оценки исходных/клинических клинико-лабораторных показателей. Исследуемые группы пациентов были сформированы по наличию эффекта РЙТ (состояния гипотиреоза или эутиреоза) через 6 месяцев после ее проведения, в частности, на основании данных инструментального, гормонального и биохимического исследований. Сбор данных проводился в нескольких точках: за 1 неделю до даты проведения РЙТ (анамнестические, демографические, инструментально-биохимические показатели, дозиметрическое планирование), через 3, 6 и 12 месяцев после проведения РЙТ (инструментальные, гормональные, биохимические показатели).

Дизайн представлен на рисунке 1.

Все пациенты ознакомились с информацией и подписали информированное согласие на участие в процедурах, использование их биологического материала, обработку персональных данных до того, как они приняли участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено на заседании № 1 от 27.01.2021 года локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.



Рисунок 1 — Дизайн исследования

Персонализированный подбор активности изотопа  $^{131}\text{I}$  и контроль эффективности лечения радиоактивным йодом гипертиреоза в зависимости от нозологии в детской и взрослой возрастных группах и условиях

**коморбидности включал 13 этапов** и проводился на базе отделения радионуклидной диагностики и терапии (зав. отд. — к.м.н. Шеремета М.С., специалисты по медицинской физике — к.т.н. Трухин А.А., Сирота Я.И.).

**Этап 1:** сбор, систематизация и оценка статистической значимости различий 5 групп по параметрам на основании карты дозиметрического планирования: 1) количественные: анамнестические, антропометрические, лабораторные, дозиметрические, клинико-анамнестические (частота эндокринной орбитопатии; частота рецидива гипертиреоза в ответ на снижение дозировки тиреостатиков; частота ремиссий гипертиреоза после отмены тиреостатиков < 1 месяца; частота подтверждений диагноза с тиреотоксическим синдромом; частота подтверждения отсутствия); 2) беременности (у пациентов женского пола во взрослом возрасте).

**Этап 2:** подготовка пациента при совместном участии врача-эндокринолога и врача-радиолога к введению диагностической дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$ .

**Этап 3:** приготовление оператором отделения радионуклидной диагностики и терапии необходимого для визуализации процесса фармакокинетики диагностического рабочего раствора  $^{131}\text{I}$  (активностью в диапазоне 5-15 МБк).

**Этап 4:** введение диагностического рабочего раствора  $^{131}\text{I}$  в организм пациенту.

**Этап 5:** подготовка оборудования для эмиссионной визуализации. В рамках соблюдения правил техники безопасности после включения оператором технического средства эмиссионной визуализации производится проверка концевых датчиков обеспечения безопасности.

**Этап 6:** регистрация фармакокинетических данных  $^{131}\text{I}$  методом эмиссионной визуализации.

**Этап 7:** поправка счета в области щитовидной железы. Подбор точной активности  $^{131}\text{I}$  необходимо проводить с учетом ослабления интенсивности потока гамма-излучения и с использованием технических средств контроля регистрации.

**Этап 8:** ЭВМ-опосредованное вычисление характеристик фармакокинетики

$^{131}\text{I}$  — индексов тиреоидного накопления.

**Этап 9:** определение функционального объема ткани ЩЖ.

**Этап 10:** выбор персонализированного критерия достижения эффекта лечения.

**Этап 11:** определение индивидуальной дозировки  $^{131}\text{I}$  для проведения РЙТ гипертиреоза человека.

**Этап 12:** определение наличия критериев недопуска пациента к введению индивидуальной дозировки.

**Этап 13:** настройка индивидуальной дозиметрической системы.

### ***Критерии постановки диагноза ПГПТ и определения исходов***

Наличие узлового токсического зоба (УТЗ) устанавливалось при патологической гиперпродукции тиреоидных гормонов не более чем одним автономно (независимо от ТТГ) функционирующим очаговым образованием в ткани ЩЖ (по данным пальпаторного исследования, УЗИ и сцинтиграфии). На основании определения содержания тиреоидных гормонов в крови: свТ4 и свТ3, базального уровня ТТГ.

Наличие МТЗ устанавливалось при патологической гиперпродукции тиреоидных гормонов несколькими (от 2 и более) автономно (т.е. независимо от ТТГ) функционирующими очаговыми образованиями в ткани ЩЖ (по данным гормонального анализа крови, пальпаторного исследования, УЗИ щитовидной железы и сцинтиграфии). С помощью УЗИ определяется объем и эхоструктура ЩЖ. Эхогенность железы средняя, структура равномерная. При наличии узлового/многоузлового зоба выявляются образования в ЩЖ. Сцинтиграфия ЩЖ (изотоп технеция -  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). При БГ отмечается равномерное распределение изотопа. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел или несколько узлов, при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии.

Постановка диагноза БГ проводилась на основании характерной

клинической картины, лабораторных показателей (высокий уровень свТ4 и свТ3 и низкое содержание ТТГ в крови, определении АТ к рТТГ), данных УЗ-исследования.

Постановка диагноза ЭОП проводилась на основании характерной клинической картины, данных осмотра офтальмолога, оценки параметров активности и тяжести, МРТ- или КТ-визуализации орбит.

## Методы

Диагностика УТЗ, МТЗ, БГ и ЭОП проводилась на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Обследование включало сбор жалоб, анамнеза, осмотр и пальпацию шеи и лимфатических узлов, а также ультразвуковое исследование ЩЖ с применением цветовой доплерографии. Лабораторные исследования включали определение уровней ТТГ, свТ3, свТ4 и других показателей на базе клинико-диагностической лаборатории центра. Иммунологическое исследование проводилось с использованием коммерческих наборов, таких как BenderMedSystems GmbH и R&Dsystems.

Ультразвуковое исследование использовалось для измерения объема ЩЖ, а сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$  — для оценки фармакокинетических характеристик. Исследования проводились с использованием ОФЭКТ GE Discovery NM 630 на базе отделения радионуклидной диагностики и терапии. Протокол включал получение изображений на разных временных интервалах после введения радиофармпрепарата.

Офтальмологическое исследование включало визометрию, биомикроскопию, компьютерную периметрию и другие методы. Диагноз ЭОП верифицировался согласно рекомендациям EUGOGO, а тяжесть ЭОП оценивалась по классификации NOSPECS и шкале клинической активности CAS.

Дозиметрическое планирование включало оценку параметров накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ и теле. Использовалась четырехкамерная модель распределения

$^{131}\text{I}$  для расчета фармакокинетики. Определение фармакокинетических характеристик включало использование вектора активности  $^{131}\text{I}$  и расчет индексов накопления.

Для соблюдения принципов тераностической безопасности рассчитывалось время достижения безопасного уровня активности  $^{131}\text{I}$  в организме. Применялась формула для определения этого времени с учетом индивидуальной дозировки и эффективного выведения радиофармпрепарата:

$$T = \frac{1}{\lambda_{\text{эф}}} \ln \frac{A_{\text{н}}}{A_{\text{инд}}}, \quad (1)$$

где  $A_{\text{н}}$  — нормативная безопасная активность для населения,  $A_{\text{инд}}$  — индивидуальная дозировка  $^{131}\text{I}$   $\lambda_{\text{эф}}$  — постоянная эффективного выведения  $^{131}\text{I}$ .

#### *Статистический анализ*

Статистический анализ был выполнен в программном пакете Statistica 13 (Tibco, США) и на языке программирования Python 3.11. Для проверки соответствия распределения количественных данных нормальному закону использовался тест Шапиро-Уилка. Описательная статистика количественных данных представлена медианами, первым и третьим квартилями в формате Me [Q1; Q3], а для качественных данных — абсолютными и относительными частотами. Для сравнения двух независимых групп количественных данных был использован критерий Манна-Уитни (U-тест), а для трех групп — критерий Краскела-Уоллиса с последующим проведением post-hoc анализа. Сравнение частот бинарных признаков между собой проводилось с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез был установлен на уровне 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони для коррекции критического уровня значимости. Для определения отрезных точек отдельных параметров был использован ROC-анализ. Отрезная точка выбиралась с использованием индекса Юдена. Наличие ассоциаций между эффективностью РЙТ и наличием

дозиметрического планирования определяли с помощью вычисления отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ. ОШ более 1 интерпретировали как повышение шансов эффективности РЙТ, менее 1 — снижение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Анализ эффективности РЙТ у пациентов с БГ. Результаты исследования эффекта РЙТ в группе взрослых пациентов с БГ.** Размер выборки пациентов с БГ без ЭОП составил 479 пациентов. Через 6 месяцев после однократной РЙТ было отмечено статистически значимое снижение объема ЩЖ ( $p < 0,001$ , критерий Вилкоксона): с 26,2 [17,1; 43,6] мл до 9,9 [5,3; 15,5] мл. Величина радиоiod-индуцированной редукции объема ЩЖ варьировалась у разных пациентов от 6,8% до 98,5% (64,3% [43,2; 79,6]).

Через 3 месяца гипотиреоз зарегистрирован у 170/314 (54%) пациентов, эутиреоз — у 69/314 (22%), гипертиреоз — у 75/314 (24%). Через 6 месяцев данные по динамике ТТГ доступны у 313 пациентов. Гипотиреоз наблюдался у 218/313 (70%) пациентов, эутиреоз — у 82/313 (26%), гипертиреоз — у 13/313 (4%). Через 12 месяцев были доступны данные по уровню ТТГ у 302 пациентов. Гипотиреоз зарегистрирован у 282/302 (93%) пациентов, эутиреоз — у 11/302 (4%), гипертиреоз — у 9/302 (3%).

Был проведен сравнительный анализ пациентов с БГ с проведенной однократной РЙТ, достигших и не достигших гипо-/эутиреоза через 6 месяцев, по исходным характеристикам. Было обнаружено, что у пациентов, достигших гипо-/эутиреоза в течение 6 месяцев после РЙТ, наблюдался статистически значимо меньший объем ЩЖ (21,1 мл [14,0; 33,2] против 43,1 мл [34,1; 55,3],  $p < 0,001$ , U-тест) и индекс захвата (5,7% [3,3; 10,1] против 13,9 [6,4; 22,2]  $p = 0,002$ , U-тест); на уровне статистической тенденции большая частота персонализированной дозиметрии (71 (24%) против 0 (0%),  $p = 0,046$ , точный

критерий Фишера).

С помощью ROC-анализа показателей, показавших статистически значимые различия, была сформирована подгруппа, в которой частота неэффективности терапии  $^{131}\text{I}$  была статистически значимо выше в 12 раз (25% против 2,11%,  $p < 0,001$ , точный критерий Фишера): пациенты с объемом ЩЖ  $>34$  мл и индексом захвата  $>13,5\%$  (группа высокого риска абляции). Пациенты с другим сочетанием данных параметров были отнесены к группе низкого риска. Матрица классификации представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Матрица классификации пациентов из групп высокого и низкого риска абляции, достигших гипо-/эутиреоза или оставшихся в гипертиреозе (n=313)

	<b>Гипертиреоз (n=8)</b>	<b>Гипо-/эутиреоз (n=74)</b>
Группа высокого риска абляции (n=28)	7	21
Группа низкого риска абляции (n=285)	6	279

Таким образом, у пациентов с наличием таких факторов риска, как объем ЩЖ  $>34$  мл и индекс захвата  $>13,5$ , шанс остаться в гипертиреозе через 6 месяцев после РЙТ выше в 15,5 раз (ОШ = 15,5, 95% ДИ: 4,78-50,30).

Так как сравнительный анализ групп с гипо-/эутиреозом и гипертиреозом после РЙТ показал, что гипо-/эутиреоз достигается у 100% пациентов при назначении персональной расчетной дозы  $^{131}\text{I}$ , пациентам из группы высокого риска рекомендовано проводить дозиметрическое планирование. Алгоритм представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 — Алгоритм назначения индивидуальной дозиметрии пациентам с БГ без ЭОП

**Результаты исследования эффекта РЙТ в группе взрослых пациентов с БГ и ЭОП.** Выборка включала 137 пациентов (274 орбиты) с БГ в состоянии эутиреоза и субклинического тиреотоксикоза и ЭОП в низко активной (CAS 3-4) и неактивной фазах (CAS 0-2), направленных на проведение РЙТ. Легкую степень тяжести ЭОП имели 39%, среднюю — 47%, тяжелую — 13%. На снижение зрения жаловались 36%. Диплопия отмечалась у 26% и косоглазие — у 11%.

Величина редукции объема ЩЖ варьировалась у разных пациентов от 10,6% до 90,5% (68,5% [56,4; 78,1]). Уменьшение объема было статистически значимо ( $p < 0,001$ , критерий Вилкоксона): исходно — 23,2 [16,3; 34,8] мл против через 6 месяцев — 7,1 [4,8; 11,3] мл.

Через 3 месяца гипотиреоз зарегистрирован у 61/122 (50%) пациентов, эутиреоз — у 27/122 (22%), гипертиреоз — у 34/122 (28%). Через 6 месяцев данные по динамике ТТГ были доступны у 116 пациентов. Гипотиреоз наблюдался у 89/116 (76%) пациентов, эутиреоз — у 14/116 (12%), гипертиреоз — у 13/116 (11%). Через 12 месяцев были доступны данные по уровню ТТГ у 116 пациентов. Гипотиреоз зарегистрирован у 103/116 (89%) пациентов, эутиреоз — у 10/116 (9%), гипертиреоз — у 3/116 (3%).

Был проведен сравнительный анализ пациентов с БГ и ЭОП с проведенной однократной РЙТ, достигших и не достигших гипо-/эутиреоза через 6 месяцев, по исходным характеристикам. Пациенты с эутиреозом/гипотиреозом на момент 6 месяцев после РЙТ характеризовались статистически значимо большим исходным уровнем ТТГ (0,250 мЕд/л [0,010; 2,140] против 0,001 мЕд/л [0,001; 0,010],  $p < 0,001$ , U-тест), меньшим объемом ЩЖ (20,3 мл [14,8; 29,4] против 55,7 мл [48,3; 74,2],  $p < 0,001$ , U-тест), меньшим индексом захвата (5,7% [3,2; 9,2] против 11,0% [8,1; 21,6],  $p < 0,001$ , U-тест) и большей удельной активностью (14,84 МБк/мл [11,73; 19,90] против 8,01 МБк/мл [7,63; 12,75],  $p < 0,001$ , U-тест). Также отмечался меньший уровень Т4 св. (14,30 пМ/л [11,47; 18,80] против 28,70 пМ/л [15,90; 31,10],  $p = 0,006$ , U-тест), Т3 св., АТ к рТТГ (4,90 пМ/л [3,98; 6,84] против 7,04 пМ/л [5,40; 19,68],  $p = 0,010$ , U-тест) и меньшей фактической активностью  $^{131}\text{I}$  (760 МБк [589; 1000] против 1100 МБк [920; 1100],  $p = 0,020$ , U-тест) на уровне статистической тенденции.

**Клинико-иммунологические предикторы течения ЭОП после РЙТ болезни Грейвса.** Через 3 месяца количество низкоактивных форм (CAS-3-4 балла) ЭОП (26%) оставалось прежним. Высокая активность (CAS-5) зафиксирована у 5 пациентов (4%). Пациентам с высокой активностью была назначена пульс-терапия, и далее они в исследовании не участвовали. Отмечено статистически значимое снижение объема ЩЖ (22,0 мл [15,1; 35,1] против 10,7 мл [6,8; 19,8],  $p < 0,001$ ,

U-тест) и иммунологических показателей (TGFbeta1 (23127,655 нг/мл [11675,000; 30305,835] против 16433,985 нг/мл [11375,000; 25089,698],  $p=0,001$ , U-тест), sTNFaR1 (1180,50 [1015,84; 1613,25] против 1057,35 [837,14; 1271,36],  $p<0,001$ , U-тест)), IgG4 (991 мкг/мл [397; 1583] против 973 мкг/мл [530; 1928],  $p=0,006$ , U-тест) и sTNFaR2 (2581,27 [2078,01; 3552,00] против 2471,41 [2057,03; 3300,00],  $p=0,043$ , U-тест) снизились на уровне статистической тенденции. Уровень АТ к рТТГ (9,97 Ед/л [3,00; 25,21] против 15,60 Ед/л [8,90; 28,90],  $p=0,003$ , U-тест) оставался достоверно повышен к исходному уровню.

При динамическом наблюдении на момент 6 месяцев количество пациентов с низкоактивной фазой ЭОП снизилось до 18 пациентов (14%), сравнительно с исходным — 31 пациент (24%). Через 6 месяцев увеличилось количество неактивных форм ЭОП (86%). Объем ЩЖ (23,2 мл [16,3; 34,8] против 7,1 мл [4,8; 11,3],  $p<0,001$ , U-тест) продолжал статистически значимо снижаться. Уровень цитокинов и их рецепторов повысился к исходному, за исключением sTNFaR1 (1235,31 [1019,96; 1625,00] против 1152,00 [988,00; 1289,00],  $p<0,001$ , U-тест), TGFbeta1 (24738,66 нг/мл [15200,00; 31992,93] против 22411,32 нг/мл [12700,00; 27086,52],  $p=0,046$ , U-тест) и sIL2R (10,2 пг/мл [1,9; 67,0] против 10,6 пг/мл [3,5; 26,2],  $p=0,048$ , U-тест).

При динамическом наблюдении на момент 12 месяцев количество пациентов с низкоактивной фазой ЭОП снизилось еще больше и составило 12 пациентов (9%), с неактивными формами ЭОП повысилось до 116 пациентов (91%). Объем ЩЖ (22,0 мл [13,9; 36,5] против 3,9 мл [2,0; 8,8],  $p<0,001$ , U-тест) продолжал статистически значимо снижаться. Все цитокины повысились к исходным значениям за исключением TGFbeta1 (26721,15 нг/мл [23176,15; 32336,50] против 17674,31 нг/мл [14421,49; 21460,19],  $p=0,010$ , U-тест).

Через 3 месяца после проведения РЙТ по данным объективного осмотра и жалоб пациентов у 34 пациентов (25%) наблюдалось ухудшение течения ЭОП, у 46 (34%) пациентов наблюдалось улучшение, у 57 (42%) пациентов изменений не

было. Во всех трех подгруппах отмечено статистически значимое уменьшение объема ЩЖ (ухудшение — 23,2 мл [16,9; 36,0] против 10,8 мл [5,8; 17,2],  $p < 0,001$ , U-тест; улучшение и 19,0 мл [13,9; 31,1] против 8,8 мл [6,0; 15,4],  $p < 0,001$ , U-тест; без динамики — 29,8 мл [14,2; 40,3] против 15,7 мл [9,1; 22,8],  $p < 0,001$ , U-тест), а также повышение уровня ТТГ (ухудшение — 0,049 мЕд/л [0,001; 2,350] против 12,890 мЕд/л [3,700; 22,800],  $p < 0,001$ , U-тест; улучшение — 0,415 мЕд/л [0,014; 3,045] против 7,700 мЕд/л [1,340; 13,150],  $p = 0,002$ , U-тест; без динамики — 0,055 мЕд/л [0,008; 1,610] против 2,390 мЕд/л [0,050; 10,850],  $p = 0,002$ , U-тест), при снижении свободной фракции Т3 (ухудшение — 5,25 пмоль/л [3,83; 9,16] против 2,95 пмоль/л [2,47; 3,95],  $p < 0,001$ , U-тест; улучшение — 4,13 пмоль/л [3,73; 5,54] против 3,44 пмоль/л [2,69; 5,02],  $p = 0,030$ , U-тест; без динамики — 5,79 пмоль/л [4,70; 8,02] против 3,84 пмоль/л [2,99; 5,00],  $p = 0,001$ , U-тест). У пациентов с ухудшением течения ЭОП наблюдалось повышение уровня ЛПВП (1,33 ммоль/л [1,01; 1,88] против 1,44 ммоль/л [1,21; 2,76],  $p = 0,016$ , U-тест) на уровне статистической тенденции. Ухудшение течения ЭОП наблюдалось за счет увеличения частоты симптомов: покраснения (3 (9%) против 20 (59%),  $p < 0,001$ , точный критерий Фишера) и отека век (13 (38%) против 26 (76%),  $p = 0,001$ , точный критерий Фишера). При анализе иммунологических показателей были выявлены следующие изменения: в группе с ухудшением наблюдалось достоверное снижение уровня TGFbeta1 (24738,66 нг/мл [15200,00; 29011,98] против 19206,27 нг/мл [11300,00; 30584,46],  $p = 0,003$ , U-тест), sIL2R (4,9 пг/мл [0,9; 34,3] против 2,5 пг/мл [0,7; 5,7],  $p = 0,027$ , U-тест), sTNFaR1 (1223,00 [1087,97; 2146,98] против 1166,00 [1057,00; 1539,00],  $p = 0,034$ , U-тест) по сравнению с другими группами.

Через 6 месяцев после проведения РЙТ из 130 пациентов у 17 пациентов (13%) по данным жалоб и объективного осмотра наблюдалось ухудшение течения ЭОП, у 64 (49%) пациентов наблюдалось улучшение, у 49 (37%) пациентов — изменений не было. Во всех трех подгруппах наблюдалось дальнейшее уменьшение объема ЩЖ (ухудшение — 20,9 мл [17,2; 26,4] против 6,3 мл [4,6; 7,4],

$p < 0,001$ , U-тест; улучшение — 22,4 мл [15,7; 34,6] против 7,2 мл [4,5; 11,5],  $p < 0,001$ , U-тест; без динамики — 28,3 мл [17,4; 36,5] против 7,2 мл [5,6; 12,4],  $p < 0,001$ , U-тест) после РЙТ. Во всех группах отмечается повышение ТТГ (ухудшение — 0,105 мЕд/л [0,007; 1,308] против 2,770 мЕд/л [1,377; 15,117],  $p = 0,017$ , U-тест; улучшение — 0,050 мЕд/л [0,003; 2,140] против 2,780 мЕд/л [1,325; 4,790],  $p = 0,005$ , U-тест; без динамики — 0,080 мЕд/л [0,008; 1,126] против 1,725 мЕд/л [0,643; 4,580],  $p = 0,001$ , U-тест), группах с улучшением и отсутствием динамики также отмечено снижение Т4 (улучшение — 15,36 пмоль/л [11,86; 22,54] против 12,89 пмоль/л [10,80; 16,68],  $p = 0,002$ , U-тест; без динамики — 15,90 пмоль/л [11,70; 19,88] против 12,85 пмоль/л [11,70; 14,83],  $p = 0,027$ , U-тест); Т3 снижался во всех трех группах (ухудшение — 5,95 пмоль/л [4,77; 8,30] против 3,54 пмоль/л [3,02; 3,77],  $p < 0,001$ , U-тест; улучшение — 4,75 пмоль/л [4,04; 7,37] против 3,29 пмоль/л [3,01; 4,28],  $p < 0,001$ , U-тест; без динамики — 5,45 пмоль/л [4,29; 7,22] против 3,56 пмоль/л [2,97; 4,41],  $p < 0,001$ , U-тест).

Через 12 месяцев после проведения РЙТ по данным жалоб и объективного осмотра у 12 пациентов (9%) наблюдалось ухудшение течения ЭОП, у 74 (58%) пациентов наблюдалось улучшение, у 42 (33%) пациентов изменений не было. Объем ЩЖ через 12 месяцев после РЙТ продолжал уменьшаться (ухудшение — 21,1 мл [10,3; 25,1] против 1,9 мл [1,22; 2,32],  $p = 0,002$ , U-тест; улучшение — 30,4 мл [14,9; 47,9] против 4,2 мл [2,7; 16,0],  $p < 0,001$ , U-тест; без динамики — 22,0 мл [13,3; 35,7] против 3,7 мл [2,1; 8,3],  $p < 0,001$ , U-тест). В группах с улучшением и отсутствием динамики отмечено повышение уровня ТТГ и снижение Т4 (улучшение — 14,90 пмоль/л [11,34; 20,90] против 13,30 пмоль/л [12,80; 15,00],  $p = 0,008$ , U-тест; без динамики — 16,00 пмоль/л [11,31; 22,05] против 15,18 пмоль/л [13,71; 15,88],  $p = 0,013$ , U-тест); Т3 снижался во всех трех группах (ухудшение — 5,87 пмоль/л [4,13; 8,52] против 4,92 пмоль/л [3,15; 7,20],  $p = 0,048$ , U-тест; улучшение — 5,55 пмоль/л [4,01; 11,38] против 3,95 пмоль/л [3,46; 4,85],  $p = 0,011$ , U-тест; без динамики — 5,20 пмоль/л [4,24; 6,62] против 3,21 пмоль/л [3,01; 4,55],

$p=0,016$ , U-тест).

С помощью ROC-анализа показателей, показавших статистически значимые различия, была сформирована подгруппа, в которой частота гипертиреоза РЙТ была статистически значимо выше в 9 раз (60% против 6,60%,  $p<0,001$ , точный критерий Фишера): пациенты с объемом ЩЖ  $>34$  мл, ТТГ  $\leq 0,0021$  мМЕ/л и индексом захвата  $>8,1\%$  (группа риска). Пациенты с другим сочетанием данных параметров были отнесены к обычной группе. Матрица классификации представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Матрица классификации пациентов из групп высокого и низкого риска гипотиреоза, достигших гипо-/эутиреоза или оставшихся в гипертиреозе (n=116)

	<b>Гипертиреоз (n=13)</b>	<b>Гипо-/эутиреоз (n=103)</b>
Группа высокого риска рецидива (n=10)	6	4
Группа низкого риска рецидива (n=106)	7	99

Таким образом, у пациентов в группе высокого риска рецидива (с объемом ЩЖ  $>34$  мл, ТТГ  $\leq 0,0021$  мМЕ/л и индексом захвата  $>8,1\%$ ) шанс остаться в гипертиреозе через 6 месяцев после РЙТ выше в 21 раз (ОШ = 21,21, 95% ДИ: 4,83-93,12).

При проведении стандартной дозиметрии в группе высокого риска рецидива эффективность была достигнута у 1/6 (17%) пациента, в группе низкого риска рецидива — у 58/64 (91%) пациентов ( $p<0,001$ , точный критерий Фишера). При этом при проведении дозиметрического планирования эффективность в группе высокого риска возрастает с 17 до 75% (3/4 пациента), однако данные различия не

достигают статистической значимости ( $p=0,191$ , точный критерий Фишера), что, возможно, связано с небольшим размером данной группы. Алгоритм представлен на рисунке 3.

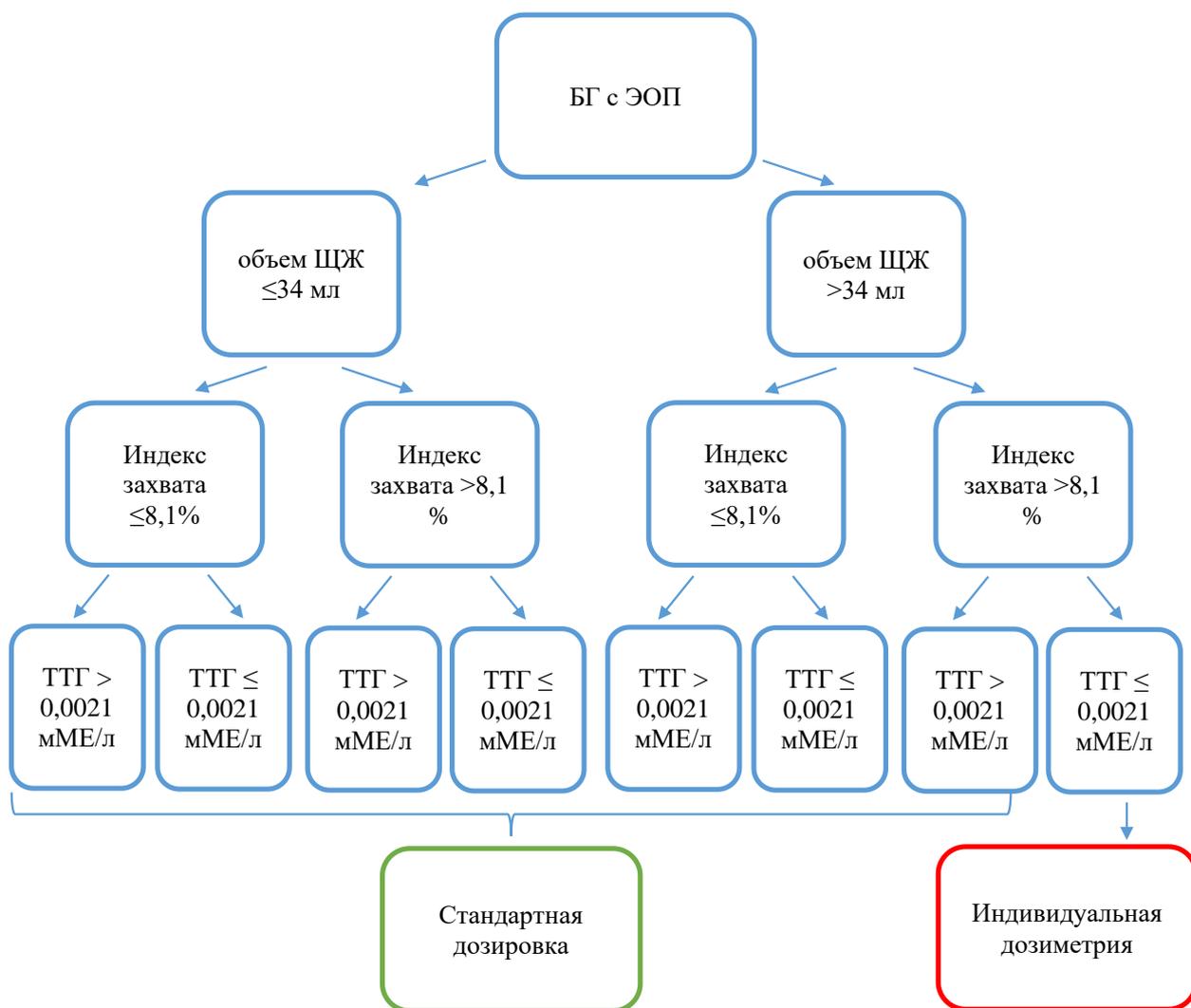


Рисунок 3 — Алгоритм назначения индивидуальной дозиметрии пациентам с БГ с ЭОП

**Результаты исследования эффекта РЙТ в группе пациентов детского возраста с БГ.** Размер выборки составил 74 пациента. Через 6 месяцев после РЙТ было отмечено статистически значимое снижение объема ЩЖ: исходно — 29,0 [22,0;

43,2] мл против через 6 месяцев — 8,2 [4,7; 13,5] мл ( $p < 0,001$ , критерий Вилкоксона). Величина редукции объема ЩЖ варьировалась у разных пациентов от 12,2% до 94,3% (72,9% [52,8; 81,0]).

Через 3 месяца гипотиреоз зарегистрирован у 35/68 (51%) пациентов, эутиреоз — у 21/68 (31%), гипертиреоз — у 12/68 (18%). Через 6 месяцев после РЙТ данные по динамике ТТГ доступны у 67 пациентов. Гипотиреоз наблюдался у 49/67 (73%) пациентов, эутиреоз — у 10/67 (15%), гипертиреоз — у 8/67 (12%). Через 12 месяцев были доступны данные по уровню ТТГ у 67 пациентов. Гипотиреоз зарегистрирован у 56/67 (84%) пациентов, эутиреоз — у 6/67 (9%), гипертиреоз — у 5/67 (7%).

Был проведен сравнительный анализ пациентов с БГ с проведенной однократной терапией  $^{131}\text{I}$ , достигших и не достигших гипо-/эутиреоза в течение 6 месяцев, по исходным характеристикам. Пациенты, достигшие гипо-/эутиреоза через 6 месяцев после РЙТ, характеризовались статистически значимо меньшим объемом ЩЖ по данным УЗИ (28,0 мл [19,0; 41,0] против 56,0 мл [41,6; 87,5],  $p = 0,002$ , U-тест) и меньшим объемом левой доли ЩЖ по данным сцинтиграфии (12,3 мл [8,6; 15,2] против [19,5; 26,1; 27,2; 33,3; 47,3] мл,  $p < 0,001$ , U-тест). На уровне статистической тенденции у данной группы пациентов был меньше объем правой доли ЩЖ по данным сцинтиграфии (13,5 мл [9,4; 16,5] против [25,5; 22,8; 15,6; 36,6; 38,7] мл,  $p = 0,004$ , U-тест), выше уровень ТТГ (0,060 мЕд/л [0,010; 1,570] против 0,005 мЕд/л [0,003; 0,010],  $p = 0,011$ , U-тест), ниже уровень АТ к рТТГ (8,40 Ед/л [2,99; 19,97] против 40,00 Ед/л [5,91; 207,60],  $p = 0,013$ , U-тест), реже ЭОП (14 (24%) против 6 (75%),  $p = 0,007$ , точный критерий Фишера), выше трейсерная активность (5500 кБк [2786; 7600] против [7800; 10600; 5300; 8900; 8300] кБк,  $p = 0,026$ , U-тест), удельная активность левой доли ЩЖ (13,49 МБк/мл [11,12; 18,96] против [10,29; 10,98; 7,33; 6,82] МБк/мл,  $p = 0,040$ , U-тест) и общая удельная активность (14,49 МБк/мл [11,45; 19,06] против [13,96; 10,56; 11,82; 7,43; 7,21; 4,1],  $p = 0,007$ , U-тест).

С помощью ROC-анализа показателей, показавших статистически значимые различия, была сформирована подгруппа, в которой частота гипертиреоза РЙТ была статистически значимо выше в 14 раз (31,82% против 2,22%,  $p=0,001$ , точный критерий Фишера). Матрица классификации представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Матрица классификации пациентов из групп высокого и низкого риска рецидива, достигших гипо-/эутиреоза или оставшихся в гипертиреозе ( $n=67$ )

	Гипертиреоз ( $n=8$ )	Гипо-/эутиреоз ( $n=59$ )
Группа высокого риска рецидива ( $n=22$ )	7	15
Группа низкого риска рецидива ( $n=45$ )	1	44

Таким образом, у пациентов с наличием таких факторов риска, как объем ЩЖ  $\geq 40,4$  мл, шанс остаться в гипертиреозе через 6 месяцев после РЙТ выше в 20,5 раз (ОШ = 20,53, 95% ДИ: 2,33-180,86).

61/67 (91%) пациенту было проведено дозиметрическое планирование, из них 54/61 (89%) пациента достигли гипо-/эутиреоза в течение 6 месяцев. Остальным 6 пациентам были назначены  $^{131}\text{I}$  стандартные дозировки РЙТ, из них 5 (83%) человек достигли гипо-/эутиреоза, что меньше, чем при дозиметрическом планировании, однако данные различия не являются статистически значимыми ( $p=0,549$ , точный критерий Фишера). В группе высокого риска рецидива у пациентов с исходным объемом ЩЖ  $\geq 40,4$  мл дозиметрическое планирование было проведено у 19/22 (86%) человек, однако частота достижения гипо-/эутиреоза статистически значимо не различалась в группе дозиметрического планирования и в группе со стандартной дозировкой (13/19 (68%) против 2/3 (67%)).

Эффективность РЙТ у пациентов с БГ в педиатрической группе представлена на рисунке 4.

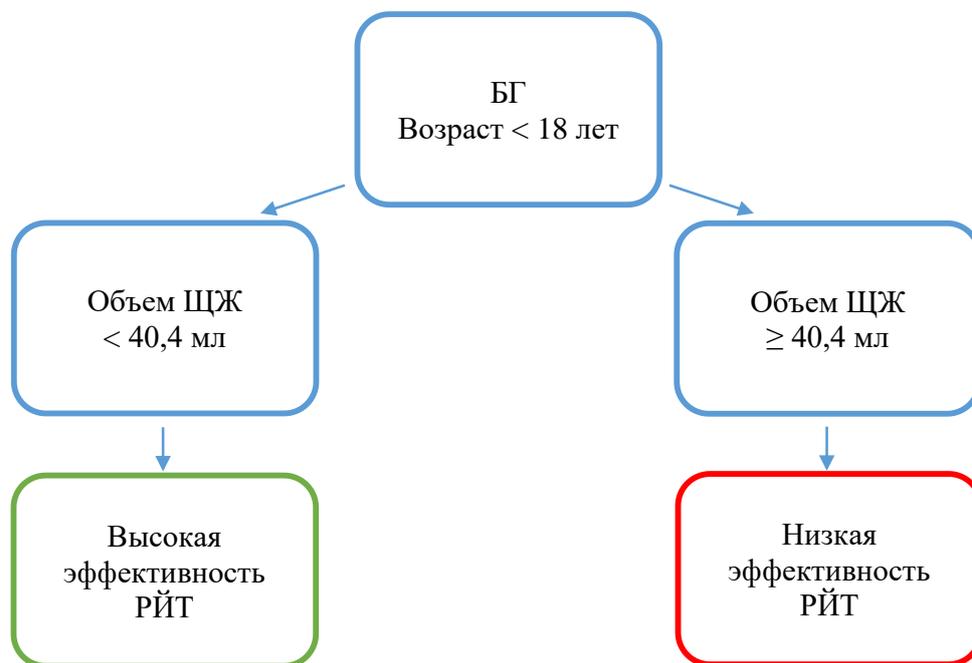


Рисунок 4 — Эффективность РИТ у пациентов с БГ в педиатрической группе

**Анализ эффективности РИТ у пациентов с УТЗ. Исследования эффективности РИТ в группе взрослых пациентов с одноузловым УТЗ.** В исследование включено 60 пациентов, получивших РИТ по поводу УТЗ. Через 6 месяцев после РИТ было отмечено статистически значимое ( $p < 0,001$ , критерий Вилкоксона) снижение объема ЩЖ с 24,2 [13,2; 31,7] мл (исходно) до 5,6 [3,6; 8,9] мл. Вариабельность редукции объема ЩЖ среди пациентов составила в пределах от 18,8% до 95,4% (70,6% [41,0; 82,9]).

Через 3 месяца эутиреоз был зафиксирован у 13/60 (22%), гипотиреоз — у 2/60 (3%), гипертиреоз сохранялся у 45/60 (75%). Данные по уровню ТТГ через 6 месяцев после проведения РИТ были доступны у 51 пациента, эутиреоз зафиксирован у 24/51 (47%) пациентов, гипотиреоз — у 25/51 (49%), гипертиреоз — у 2/51 (4%). Через 12 месяцев были доступны данные по уровню ТТГ у 50 пациентов. Эутиреоз зафиксирован у 26/50 (52%) пациентов, гипотиреоз — у 24/50

(48%).

В связи с тем, что размер группы пациентов с гипертиреозом через 6 месяцев составил 2 человека, сравнительный анализ данной группы с пациентами с гипо-/эутиреозом невозможен.

Был проведен сравнительный анализ групп пациентов, достигших эутиреоза и гипотиреоза, по показателям до проведения РЙТ, с целью выявления потенциальных различий между исходными характеристиками. У пациентов, достигших в исходе РЙТ гипотиреоза, в анамнезе отмечались статистически значимо меньшая частота персонализированной дозиметрии (2 (8%) против 20 (83%),  $p < 0,001$ , точный критерий Фишера, а также большая длительность тиреостатической терапии (24 мес. [12; 48] против 9 мес. [4; 24],  $p = 0,028$ , U-тест) и более низкий уровень св. Т4 (12,80 пМ/л [12,01; 15,00] против 15,36 пМ/л [13,31; 19,35],  $p = 0,024$ , U-тест) на уровне статистической тенденции.

С помощью ROC-анализа показателей, показавших статистически значимые различия, была сформирована подгруппа, в которой частота гипотиреоза была статистически значимо выше в 2,3 раза по сравнению с достижением эутиреоза (85,71% против 37,14%,  $p = 0,004$ , точный критерий Фишера): пациенты с уровнем св. Т4  $< 13,6$  пМ/л и длительностью тиреостатической терапии  $\geq 12$  месяцев (группа высокого риска). Пациенты с другим сочетанием данных параметров были отнесены к группе низкого риска. Матрица классификации представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Матрица классификации пациентов из групп высокого и низкого риска рецидива с гипотиреозом и эутиреозом (n=49)

	<b>Гипотиреоз (n=25)</b>	<b>Эутиреоз (n=24)</b>
Группа высокого риска абляции (n=14)	12	2
Группа низкого риска абляции (n=35)	13	22

Таким образом, наличие таких факторов риска, как уровень св. Т4 <13,6 пМ/л и длительность тиреостатической терапии  $\geq 12$  месяцев, повышает шансы развития гипотиреоза через 6 месяцев после терапии радиоактивным йодом в 10 раз (ОШ = 10,15, 95% ДИ: 1,96-52,67).

При назначении персонализированных дозировок РЙТ эутиреоз был достигнут у 22/22 (100%) пациентов, что статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ , точный критерий Фишера), чем в группе стандартных дозировок (4/27 (15%)). В группе риска у 2/2 (100%) пациентов, которым была назначена индивидуальная дозиметрия, был эутиреоз. Кроме того, следует отметить, что пациентам с гипертиреозом не была проведена персонализированная дозиметрия. Таким образом, пациентам из группы риска рекомендовано проводить дозиметрическое планирование. Алгоритм представлен на рисунке 5.



Рисунок 5 — Алгоритм назначения индивидуальной дозиметрии пациентам с УТЗ

**Результаты исследования эффективности РЙТ в группе взрослых пациентов с МТЗ.** Размер выборки пациентов с МТЗ составил 159 пациентов. Через 6 месяцев после РЙТ было отмечено статистически значимое ( $p < 0,001$ , критерий Вилкоксона) снижение объема ЩЖ: исходно — 29,8 [21,0; 46,2] мл против через 6 месяцев — 8,7 [4,2; 14,1] мл. Величина редукции объема при МТЗ ЩЖ варьировалась у разных пациентов от 3,4% до 98,6% (68,5 % [51,9; 84,6]).

Через 3 месяца 22/82 (27%) пациента достигли эутиреоза, 32/82 (39%) — гипотиреоз, 28/82 (34%) пациентов оставались в гипертиреозе. Данные ТТГ после первой РЙТ в течение 6 месяцев доступны у 82 пациентов. Эутиреоз зафиксирован у 31/82 (38%) пациента, гипотиреоз — у 43/82 (52%), гипертиреоз — у 8/82 (10%).

Через 12 месяцев были доступны данные по уровню ТТГ у 79 пациентов. Эутиреоз зафиксирован у 36/79 (46%) пациентов, гипотиреоз — у 42/79 (53%), гипертиреоз — у 1/79 (1%).

Был проведен сравнительный анализ групп пациентов, достигших гипо-/эутиреоза и гипертиреоза, по показателям до проведения РЙТ. Пациенты, оставшиеся в гипертиреозе, характеризовались статистически значимо большим удельным индексом тиреоидного накопления (0,46 [0,30; 0,58] против 0,15 [0,08; 0,29],  $p=0,002$ , U-тест), а также на уровне статистической тенденции большей длительностью тиреостатической терапии (96 мес. [30; 120] против 13 мес. [6; 36],  $p=0,014$ , U-тест), большим уровнем св. Т4 (21,99 пМ/л [16,00; 24,76] против 13,73 пМ/л [11,89; 17,53],  $p=0,006$ , U-тест) и большим индексом захвата (10% [5; 13] против 4% [2; 6],  $p=0,037$ , U-тест).

С помощью ROC-анализа показателей, показавших статистически значимые различия была сформирована подгруппа, в которой частота гипертиреоза была статистически значимо выше в 13 раз по сравнению с достижением эутиреоза (55,56% против 4,11%,  $p<0,001$ , точный критерий Фишера): пациенты с удельным индексом тиреоидного накопления  $\leq 0,44$  (группа низкого риска) и  $> 0,44$  (группа высокого риска). Матрица классификации представлена в таблице 5.

Таблица 5 — Матрица классификации пациентов из групп высокого и низкого риска рецидива, достигших гипо-/эутиреоза или оставшихся в гипертиреозе (n=82)

	Гипертиреоз (n=8)	Гипо-/эутиреоз (n=74)
Группа высокого риска абляции (n=9)	5	4
Группа низкого риска абляции (n=73)	3	70

Таким образом, у пациентов с удельным индексом тиреоидного

накопления  $>0,44$  шанс остаться в гипертиреозе через 6 месяцев после РЙТ выше в 29 раз (ОШ = 29,17, 95% ДИ: 5,07-167,92).

12/82 (15%) пациентам был проведен персональный расчет дозировки РЙТ, из них ни у одного пациента не было гипертиреоза после РЙТ. Среди пациентов, получивших фиксированную активность  $^{131}\text{I}$ , гипертиреоз сохранился у 8/70 (11%). Однако, данные различия были статистически незначимы, что, возможно, связано с малым размером группы с персональной дозировкой РФП. Алгоритм представлен на рисунке 6.

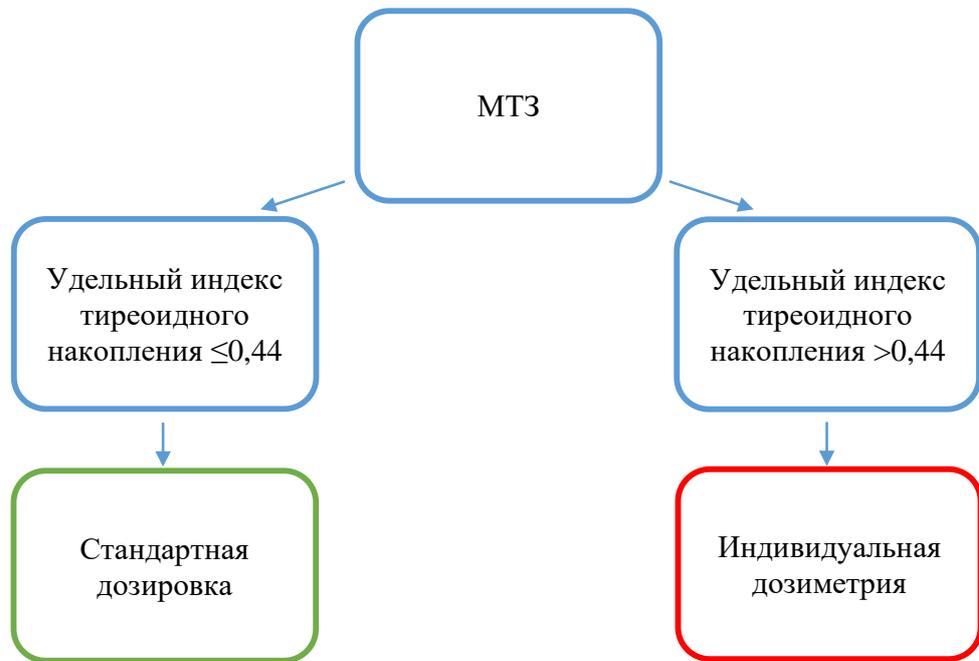


Рисунок 6 — Алгоритм назначения индивидуальной дозиметрии пациентам с МТЗ

**Метод определения индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$  при проведении РЙТ.** Процесс обработки медицинских данных и фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  человека включает операции определения фактора накопления поглощенной дозы в щитовидной железе человека, выбора критерия достижения эффекта гипотиреоза,

прогноза характеристик фармакокинетики  $^{131}\text{I}$ , расчета индивидуальной активности  $^{131}\text{I}$ , прогноза времени госпитализации.

Разработка новых критериев достижения эффекта лечения при проведении радиойодтерапии тиреотоксикоза заключалась в поиске прогностически значимых характеристик фармакокинетики  $^{131}\text{I}$ . Для этого разработана модель фармакокинетики  $^{131}\text{I}$ , представленная на рисунке 7.

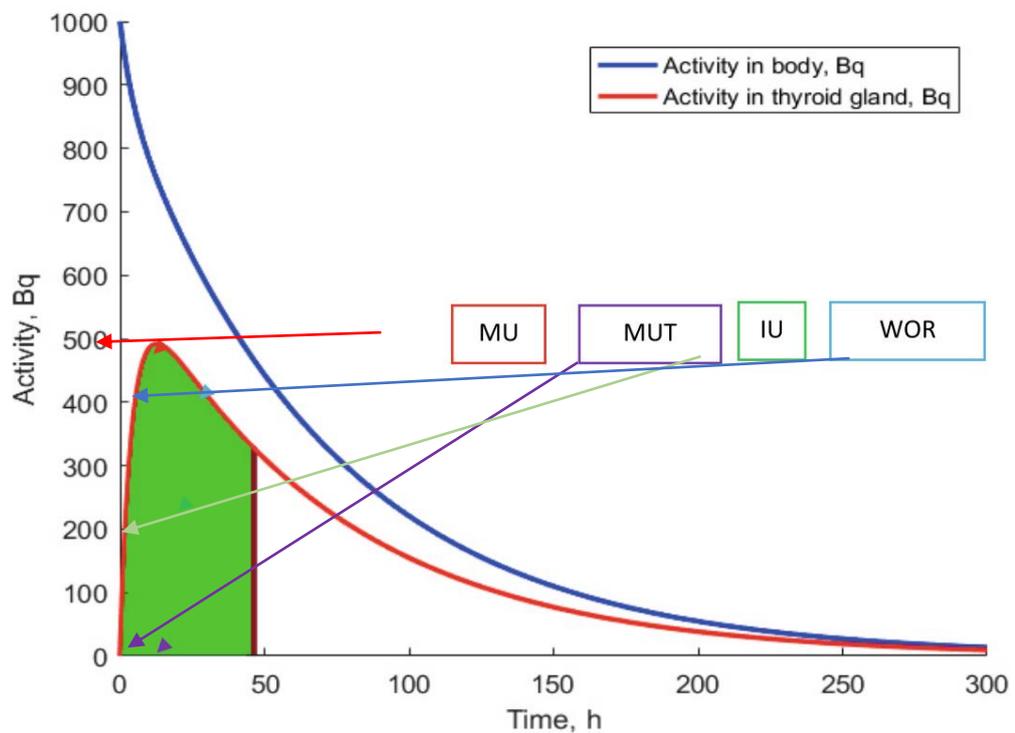


Рисунок 7 — Модель определения характеристик  $^{131}\text{I}$  за 48 часов после введения

1 — кривая поведения йода в теле человека. 2 — кривая поведения йода в щитовидной железе. MU — максимальный индекс тироидного накопления  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе, MUT — время достижения максимального индекса тироидного накопления  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе, IU — интегральный индекс накопления  $^{131}\text{I}$ ,  $\text{PR}_{24-48}$  — доля снижения индекса накопления  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе с 24-го по 28-й час

Максимальное тироидное накопление  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе с учетом

введенной пероральной активности  $A_0$  определяют по формуле:

$$MU = \frac{A^{max}}{A_0}. \quad (2)$$

Интегральный тироидное накопления  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе определяют по формуле:

$$IU = \frac{\sum_1^{48} A_1^1(t)}{\sum_1^{48} A_0(t)}. \quad (3)$$

Время максимального тироидного накопления  $^{131}\text{I}$  определяют, проведя линию из максимума тироидного накопления  $^{131}\text{I}$  к оси абсцисс. Скорость снижения индекса тироидного накопления  $^{131}\text{I}$  определяют по формуле:

$$PR_{24-48} = \frac{A(24) - A(48)}{A(24)}. \quad (4)$$

Используя значение максимального тироидного накопления  $^{131}\text{I}$ , рассчитывают значение мощности поглощенной дозы с допущением неизменности концентрации  $^{131}\text{I}$  в объеме щитовидной железы. Функциональный объем участков  $V_i$  щитовидной железы предлагается рассчитывать по формуле:

$$V_i = 0.24 \cdot (x_i^{УЗИ} + y_i^{УЗИ} + z_i^{УЗИ}) + 0.163 \cdot \sqrt[3]{0.785 \cdot x_i^{сц} \cdot y_i^{сц}}, \quad (5)$$

где  $x_i^{УЗИ}, y_i^{УЗИ}, z_i^{УЗИ}$  — продольный, поперечный и глубинный ультразвуковые размеры щитовидной железы,  $x_i^{сц}, y_i^{сц}$  — продольный и поперечный скинтиграфические размеры щитовидной железы.

Данный способ расчета функционального объема щитовидной железы позволяет компенсировать ошибку определения объема разными инструментальными методами, в данном случае УЗИ и скинтиграфией. В случае загрудинного распространения ткани щитовидной железы для определения функционального объема щитовидной железы рекомендуется проводить рентгеновскую компьютерную томографию, совмещенную с однофотонным компьютерным томографом.

Для расчета поглощенной дозы проводилось моделирование

распространения элементарных частиц при распаде ионов  $^{131}\text{I}$ , равномерно распределенных в ткани щитовидной железы. В результате моделирования получено выражение для определения коэффициента перевода активности в объеме  $V$  примитивной модели щитовидной железы «эллипсоид», который в литературе называют «S-factor», в поглощенную дозу. S-factor можно вычислить по формуле:

$$S_0 = \frac{3 \cdot 10^{-5}}{V^{0,97}} \left[ \frac{\text{Гр} \cdot \text{мл}}{\text{МБк} \cdot \text{с}} \right] = \frac{108}{V^{0,97}} \left[ \frac{\text{Гр} \cdot \text{мл}}{\text{ГБк} \cdot \text{ч}} \right] \quad (6)$$

Определение мощности поглощенной дозы в функционирующей ткани щитовидной железы осуществляется по формуле:

$$DR_{max} = A_0 \cdot MU \cdot S_0. \quad (7)$$

Распределение частоты эффектов лечения радиоiodтерапии в зависимости от мощности поглощенной дозы в функционирующей ткани щитовидной железы представлено на рисунке 8. Вертикальными линиями отмечены критерии  $DR_{max}$  достижения эффекта лечения для случаев медикаментозно компенсированного тиреотоксикоза  $DR_{max} = 1,5 \text{ Гр/ч}$  и некомпенсированного тиреотоксикоза, либо сочетанного с эндокринной орбитопатией, либо предыдущая терапия пропитурицилом  $DR_{max} = 2,0 \text{ Гр/ч}$ .

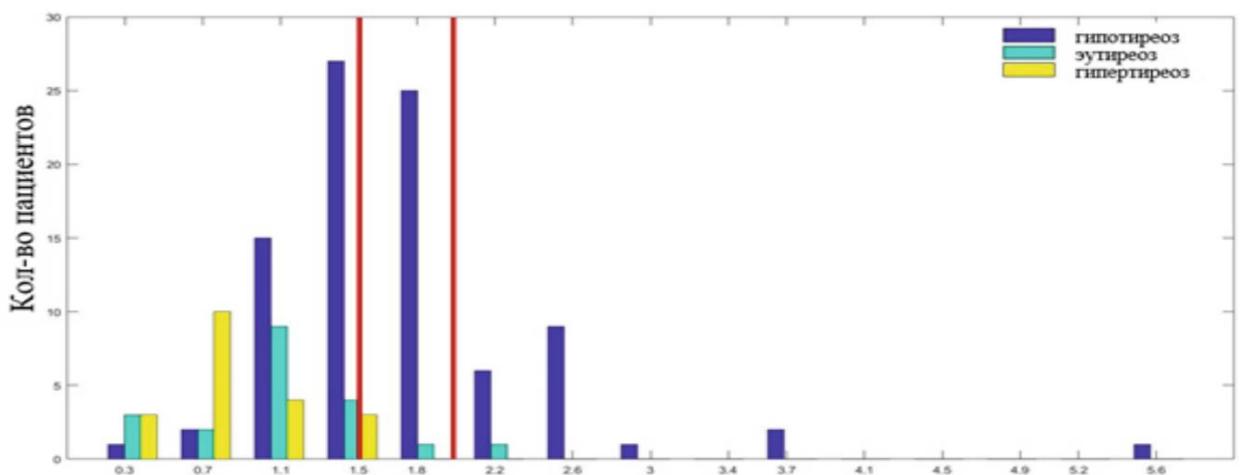


Рисунок 8 — Распределение эффектов лечения при проведении радиоiodтерапии в зависимости от мощности поглощенной дозы в функционирующей ткани щитовидной железы

Определение поглощенной дозы в функционирующей ткани щитовидной железы за 48 часов осуществляется по формуле:

$$DR_{48} = A_0 \cdot IU \cdot S_0. \quad (8)$$

Распределение частоты эффектов лечения радиоiodтерапии в зависимости от поглощенной дозы за 48 часов в функционирующей ткани щитовидной железы представлено на рисунке 9. Вертикальными линиями отмечены критерии  $DR_{48}$  достижения эффекта лечения для случаев медикаментозно компенсированного тиреотоксикоза  $DR_{48} = 55$  Гр/ч и некомпенсированного тиреотоксикоза, либо сочетанного с эндокринной орбитопатией, либо предыдущая терапия пропитурицилом  $DR_{max} = 73$  Гр/ч.

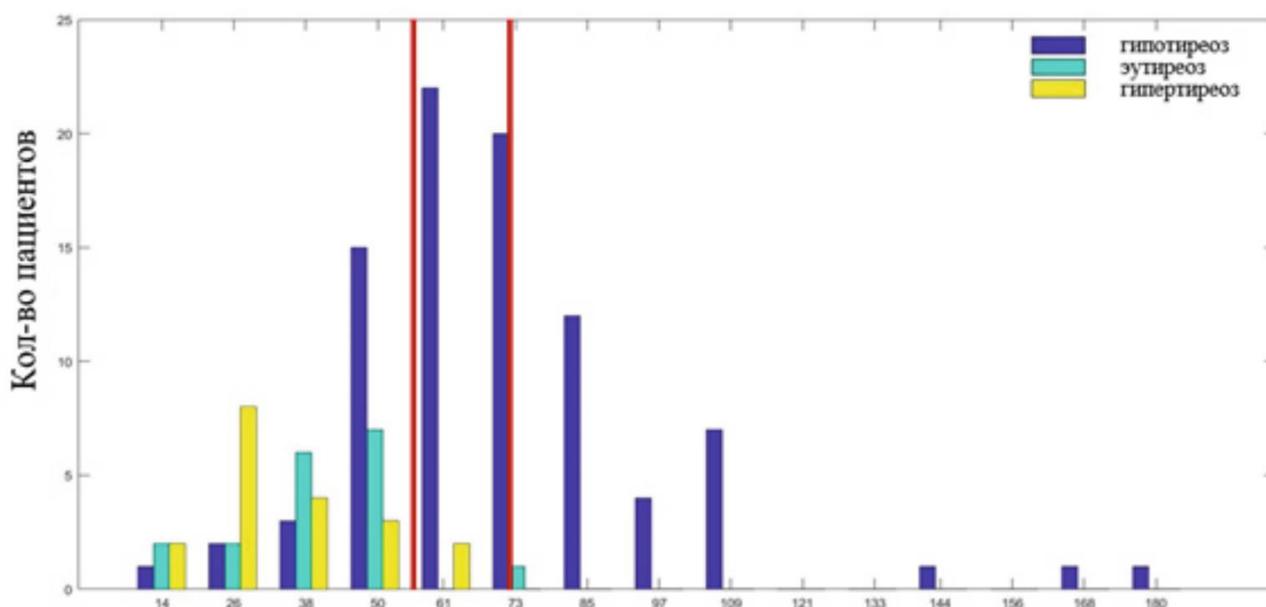


Рисунок 9 — Распределение эффектов лечения при проведении радиоiodтерапии в зависимости от поглощенной дозы за 48 часов в функционирующей ткани щитовидной железы

Совместное применение критериев  $DR_{max}$  и  $DR_{48}$  решает проблему плохого удержания  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе, что наблюдается при общем объеме щитовидной железы более 42 мл. В случае применения обоих критериев

выбирается минимальная определенная индивидуальная активность  $^{131}\text{I}$ .

При обработке медицинских данных человека важно понимать, при каких временных условиях были получены данные. На рисунке 10 представлена схема выбора модели расчета характеристик фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  по данным съема, учета медицинских данных человека для выбора целевой поглощенной дозы в ткани щитовидной железы.

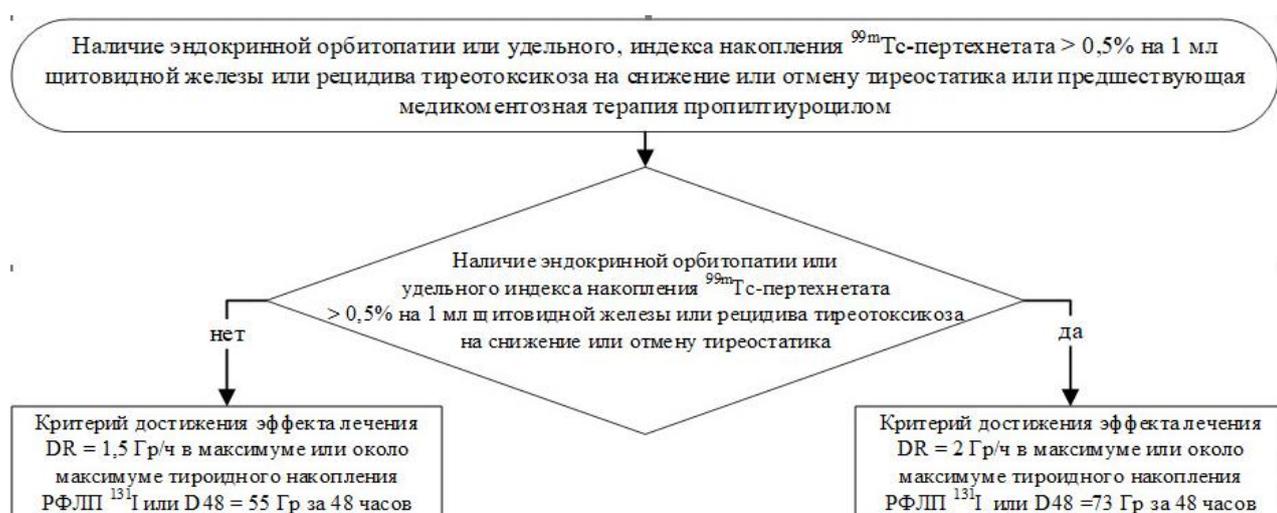


Рисунок 10 — Схема выбора модели расчета характеристик фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  и целевой поглощенной дозы в ткани щитовидной железы

Максимальный тироидный захват  $^{131}\text{I}$ , с учетом введенной пероральной активности  $A_0$ , по формуле  $MU = \frac{A^{max}}{A_0}$ ,  $A^{max}$  — максимальная активность в щитовидной железе. Интегральный индекс тироидного захвата рассчитывают по формуле:

$$IU = \frac{\sum_1^{48} A^i(t)}{\sum_1^{48} A_0(t)}. \quad (9)$$

Индивидуальную активность  $^{131}\text{I}$  определяют по формуле:

$$A_{\text{ТТ}}^i = \min \left( \frac{DR \cdot V_i^{0,97}}{MU \cdot U_i \cdot S_0}, \frac{D48 \cdot V_i^{0,97}}{IU \cdot U_i \cdot S_0} \right), \quad (10)$$

где  $S_0 = 0,108 \left[ \frac{\text{Гр} \cdot \text{мл}}{\text{ГБк} \cdot \text{ч}} \right]$  — фактор накопления дозы,  $V_i$  — объем  $i$ -го функционально активного участка щитовидной железы [мл],  $U_i$  — доля захвата  $i$ -м

функционально активным участком щитовидной железы [%].

В лечебно-диагностическом процессе радиойодтерапии тиреотоксикоза важным этапом является съём данных фармакокинетики щитовидной железы. Описание фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  — актуальная задача, решение которой заключается в разработке модели системы съёма, методов и средств съёма, которые позволяют повысить воспроизводимость.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанный метод определения индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$  позволяет в течение 48 часов дать рекомендацию лечащему врачу по назначению РФЛП  $^{131}\text{I}$  и спрогнозировать длительность пребывания человека в отделении радионуклидной терапии, снизить необоснованную лучевую нагрузку и увеличить показатели оборота койки в стационаре.

2. Применение инновационных технических средств для оснащения стационарных отделений радионуклидной диагностики и терапии: медицинского индивидуального дозиметра с возможностью выбора наиболее эффективного изотопа, антропоморфного фантома эндокринной системы для моделирования, имитации и прогнозирования распределения  $^{131}\text{I}$  в тканях позволяют минимизировать необоснованную лучевую нагрузку на человека при проведении РЙТ гипертиреоза, производить мониторинг показателей эффективности РЙТ гипертиреоза.

3. Объем щитовидной железы, определяемый при УЗИ у пациентов, направленных на радиойодтерапию, позволяет выделить группу пациентов, не требующих индивидуального расчета активности  $^{131}\text{I}$ : при болезни Грейвса — менее 21,9 мл, при болезни Грейвса и эндокринной офтальмопатии — менее 23,5 мл; при болезни Грейвса у пациентов детского возраста — менее 27,6 мл; при узловом токсическом зобе — менее 22,5 мл; при многоузловом токсическом зобе — менее 24,6 мл.

4. Предикторами отсутствия эффективности через 6 месяцев после радиойодтерапии у пациентов с болезнью Грейвса являются: объем щитовидной железы более 34 мл и индекс захвата более 13,5%; у пациентов с болезнью Грейвса и ЭОП — объем щитовидной железы более 34 мл и индекс захвата более 8,1%; у пациентов с болезнью Грейвса детского возраста — объем щитовидной железы более или равен 40,4 мл; у пациентов с многоузловым токсическим зобом — удельный индекс тиреоидного накопления более 0,44.

5. Ранний постлучевой период (3 месяца) является наиболее критичным для ухудшения течения ЭОП. Ухудшение течения ЭОП (на 1-2 балла по CAS) после проведения радиойодтерапии наблюдалось: через 3 месяца у 34 (25%) пациентов.

6. Предиктором активации аутоиммунного процесса при ЭОП в ранний постлучевой период является супрессия регуляторного звена иммунной системы (sTNFaR1, TGF  $\beta$ 1, sTNFaR2) и повышение уровня антител к pТТГ.

7. Разработанные алгоритмы персонализированной радиойодтерапии с учетом групп риска низкой эффективности и необходимости индивидуального расчета терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  для пациентов с БГ с/без ЭОП и УТЗ/МТЗ в разных возрастных группах позволили повысить эффективность и безопасность РЙТ.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам как взрослого, так и детского возраста с гипертиреозом в рамках подготовки к терапии радиоактивным йодом  $^{131}\text{I}$  указанных групп риска рекомендуется персонализированный расчет терапевтической активности РФЛП  $^{131}\text{I}$  в рамках отделения радионуклидной диагностики и терапии.

2. Пациентам с болезнью Грейвса при наличии следующих показателей: объем ЩЖ >34 мл и индекс захвата Тс-пертехнетат >13,5%, при наличии эндокринной офтальмопатии: объем ЩЖ >34 мл и индекс захвата Тс-пертехнетат

>8,1% рекомендован персонализированный расчет терапевтической активности РФЛП  $^{131}\text{I}$ .

3. В случае получения значения индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$  более 1850 МБк, проведение РЙТ не рекомендуется. Рекомендуется хирургическое лечение в рамках консилиума врачей эндокринологов, радиологов и медицинских физиков.

4. Пациентам детского возраста с объемом щитовидной железы  $\geq 40,4$  мл рекомендован расчет терапевтической активности РФЛП  $^{131}\text{I}$ .

5. Для пациентов с узловым токсическим зобом при показателях св. Т4 <13,6 пМ/л и длительностью тиреостатической терапии  $\geq 12$  месяцев, пациентам с многоузловым токсическим зобом с удельным индексом тиреоидного накопления >0,44 рекомендован персонализированный расчет терапевтической активности РФЛП  $^{131}\text{I}$  с целью достижения эффекта РЙТ.

6. Пациентам как взрослого, так и детского возраста с гипертиреозом в рамках подготовки к терапии радиоактивным йодом  $^{131}\text{I}$  рекомендуется применять формулы расчета активности изотопа для конкретной нозологической формы заболевания.

**Список работ, опубликованных автором по теме диссертации**

1. Алемтузумаб-индуцированная болезнь Грейвса / **М.С. Шеремета**, М.О. Корчагина, Р.М. Гусейнова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2023. — № 3. — Т. 69. — С. 51-57. — <https://doi.org/10.14341/probl13238> [ВАК, Scopus].
2. Алемтузумаб-индуцированная дисфункция щитовидной железы / М.О. Корчагина, Р.М. Гусейнова, **М.С. Шеремета** [и др.] // В сб.: Персонализированная медицина и практическое здравоохранение. сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. — Москва, 2023. — С. 257. — <https://doi.org/10.14341/Cong23-26.05.23-257>.
3. Аутоантитела и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией / Н.Ю. Свириденко, **М.С. Шеремета**, Е.Г. Бессмертная [и др.] // В кн. : Инновационные технологии в эндокринологии. Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. — Москва, 2021. — С. 276. — <https://doi.org/10.14341/Conf22-25.09.21-276>.
4. Аутоантитела, иммуноглобулины и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией / Н.Ю. Свириденко, Е.Г. Бессмертная, **М.С. Шеремета** [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2020. — № 5. — Т. 66. — С. 15-23. — <https://doi.org/10.14341/probl12544> [ВАК, Scopus].
5. Дозиметрическое планирование радиойодтерапии диффузного токсического зоба / П.О. Румянцев, А.А. Трухин, **М.С. Шеремета**, М.В. Дегтярев // В кн. : Инновационные технологии в эндокринологии. сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». — 2017. — С. 414.
6. Клинико-иммунологические предикторы течения эндокринной офтальмопатии после радиойодтерапии болезни Грейвса / **М.С. Шеремета**,

Е.Г. Бессмертная, А.Р. Елфимова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2023. — № 5. — Т. 69. — С. 16-24. — <https://doi.org/10.14341/probl13293> [ВАК, Scopus].

7. Клинико-томографические взаимоотношения при диплопии у пациентов с эндокринной офтальмопатией и болезнью Грейвса / Н.Ю. Свириденко, И.М. Беловалова, А.А. Чепурина, **М.С. Шеремета** // В кн.: Достижения персонализированной медицины сегодня — результат практического здравоохранения завтра. Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Министерство здравоохранения Российской Федерации; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». — 2016. — С. 303.

8. Клинический случай комбинированного лечения функциональной автономии щитовидной железы / У.В. Буйваленко, **М.С. Шеремета**, И.В. Ким [и др.] // Эндокринная хирургия. — 2023. — № 2. — Т. 17. — С. 23-28. — <https://doi.org/10.14341/serg12737> [ВАК].

9. Клинический случай сочетания несовершенного остеогенеза и болезни Грейвса / **М.С. Шеремета**, Е.А. Пигарова, К.С. Куликова [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2017. — № 4. — Т. 14. — С. 77-82. — <https://doi.org/10.14341/omet2017477-82> [ВАК, Scopus].

10. Лечение болезни Грейвса при сопутствующей эндокринной офтальмопатии / Н.Ю. Свириденко, **М.С. Шеремета**, И.М. Беловалова, Г.А. Мельниченко // Вестник офтальмологии. — 2021. — № 6. — Т. 137. — С. 128-135. — <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137061128> [ВАК, Scopus].

11. Предикторы эффективности терапии радиоактивным йодом болезни Грейвса у детей и подростков / П.О. Румянцев, В.А. Саенко, **М.С. Шеремета** [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2020. — № 4. — Т. 66. — С. 68-76. — <https://doi.org/10.14341/probl12390> [ВАК, Scopus].

12. Предикторы эффективности терапии радиоактивным йодом болезни Грейвса у детей и подростков / П.О. Румянцев, М.В. Дегтярев, **М.С. Шеремета**

[и др.] // В кн.: Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». — 2019. — С. 516-517.

13. Применение радиоактивных веществ в медицине — история и перспективы развития / **М.С. Шеремета**, А.А. Трухин, М.О. Корчагина // Проблемы эндокринологии. — 2021. — № 6. — Т. 67. — С. 59-67. — <https://doi.org/10.14341/probl12824> [ВАК, Scopus].

14. Радикальное лечение диффузного токсического зоба у детей / Т.Е. Иванникова, Т.Ю. Ширяева, **М.С. Шеремета** [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2022. — № 2. — Т. 68. — С. 104-111. — <https://doi.org/10.14341/probl13086> [ВАК, Scopus].

15. Радиоактивный йод в лечении болезни Грейвса: история и современное представление о радионуклидной терапии / **М.С. Шеремета**, М.О. Корчагина, Е.Д. Пешева, В.В. Фадеев // Терапевтический архив. — 2022. — № 10. — Т. 94. — С. 1211-1215. — <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201887> [ВАК, Scopus].

16. Радиойодтерапия активностью 550 МБК I131 больных тиреотоксикозом / **М.С. Шеремета**, М.В. Дегтярев, П.О. Румянцев // Эндокринная хирургия. — 2016. — № 2. — Т. 10. — С. 29-33. — <https://doi.org/10.14341/serg2016229-33> [ВАК].

17. Система обработки медицинских данных человека при проведении радиойодтерапии тиреотоксикоза / А.А. Трухин, **М.С. Шеремета**, К.Ю. Слащук [и др.] // Биотехносфера. — 2022. — № 2 (68). — С. 18-26. — [10.25960/bts.2022.2.18](https://doi.org/10.25960/bts.2022.2.18) [ВАК].

18. Система сбора медицинских данных человека и допуска к введению I-131 при проведении радиойодтерапии тиреотоксикоза / А.А. Трухин, **М.С. Шеремета**, В.Г. Никитаев, В.Ю. Сельчук // Биотехносфера. — 2022. — № 2 (68). — С. 7-10. — [10.25960/bts.2022.2.7](https://doi.org/10.25960/bts.2022.2.7) [ВАК].

19. Терапия радиоактивным йодом тиреотоксикоза у пациентки с сопутствующей гемоглобинопатией с носительством нестабильного гемоглобина Nasharon / Д.С. Дзейтова, С.С. Шкляев, **М.С. Шеремета** [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2020. — № 3. — Т. 66. — С. 27-32. — <https://doi.org/10.14341/probl12459> [ВАК, Scopus].

20. Тиреотоксикоз у пациентки с синдромом Шерешевского-Тернера: терапия радиоактивным йодом / Р.М. Гусейнова, А.А. Просвирнина, **М.С. Шеремета** [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2022. — № 6. — Т. 68. — С. 49-58. — <https://doi.org/10.14341/probl13132> [ВАК, Scopus].

21. Тиреотоксикоз у пациентки с синдромом Шерешевского-Тернера: терапия радиоактивным йодом / Р.М. Гусейнова, М.О. Корчагина, А.А. Трухин, **М.С. Шеремета** // В сб.: Персонализированная медицина и практическое здравоохранение. Сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. — Москва, 2023. — С. 256. — <https://doi.org/10.14341/Cong23-26.05.23-256>.

22. Трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) у пациентов с эндокринной офтальмопатией и болезнью Грейвса — предиктор эффективности лечения / Н.Ю. Свириденко, Е.Г. Бессмертная, **М.С. Шеремета** [и др.] // Медицинская иммунология. — 2022. — № 5. — Т. 24. — С. 993-1006. — <https://doi.org/10.15789/1563-0625-TGF-2514> [ВАК, Scopus].

23. Трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) у пациентов с эндокринной офтальмопатией и болезнью Грейвса — предиктор эффективности лечения? / Н.Ю. Свириденко, Е.Г. Бессмертная, **М.С. Шеремета** [и др.] // В сб.: Персонализированная медицина и практическое здравоохранение. Сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. — Москва, 2023. — С. 254. — <https://doi.org/10.14341/Cong23-26.05.23-254>.

24. Фенотипы эндокринной офтальмопатии: клиническая манифестация и томографические характеристики / И.М. Беловалова, Н.Ю. Свириденко, **М.С. Шеремета** [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2018. — № 6. — Т. 64. — С. 383-389. — <https://doi.org/10.14341/probl9618> [ВАК, Scopus].

25. Эндокринная офтальмопатия: прогнозирование вероятности развития и ухудшения течения при болезни Грейвса / И.М. Беловалова, Н.Ю. Свириденко, **М.С. Шеремета** // В кн. : Достижения персонализированной медицины сегодня — результат практического здравоохранения завтра. Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Министерство здравоохранения Российской Федерации; Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». — 2016. — С. 336.

26. Эффективность и безопасность радиойодтерапии диффузного токсического зоба (болезни Грейвса) у детей и подростков / П.О. Румянцев, **М.С. Шеремета**, А.В. Кияев [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2017. — № 1. — Т. 13. — С. 6-11. — <https://doi.org/10.14341/ket201716-11> [ВАК].

27. Эффективность радиойодтерапии фиксированной активностью 550 МБК I131 больных тиреотоксикозом различной этиологии / **М.С. Шеремета**, М.В. Дегтярев, А.А. Трухин, П.О. Румянцев // В кн.: Инновационные технологии в эндокринологии. сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». — 2017. — С. 415.

28. Болезнь Грейвса / Н.Ю. Свириденко, И.М. Беловалова, **М.С. Шеремета** // Аутоиммунная патология щитовидной железы и эндокринная офтальмопатия. — Москва, 2020. — С. 19-46.

29. Estimated inpatient hospital stay in individual wards. Guidelines on radiation safety after radio-iodine therapy / A.A. Trukhin, P.O. Rumyantsev, **M.S. Sheremeta** [et al.] // Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. The 2nd International Symposium: book of Abstracts. National Research Nuclear University MEPhI. — 2017. — P. 415-416.

30. Estimated inpatient hospital stay in individual wards: guidelines on radiation safety after radioiodine therapy / P.O. Rumyantsev, A.A. Trukhin, **M.S. Sheremeta** [et al.] // Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. The 2nd International Symposium: Conference Paper. — 2018. — P. 428-432. —<https://doi.org/10.18502/KEN.V3I2.1847>

31. Predictors of radioactive iodine therapy effectiveness of Graves disease in children and adolescents / D.S. Dzeytova, A.A. Trukhin, **M.S. Sheremeta** [et al.] // Modern Problems of Physics and Technology. — 2019. — P. 26-27.

32. Radioiodine pharmacokinetics in Graves disease and nodular toxic goiter. Simplified calculation of therapeutic activity / A.A. Trukhin, P.O. Rumyantsev, **M.S. Sheremeta** [et al.] // Journal of Physics: Conference Series. 7th International Scientific School-Conference of Young Scientists on Modern Problems of Physics and Technologies, MPPT 2018. — 2019. — P. 012039. — <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1189/1/012039>.

33. Thyroid volume is the key predictor of hyperthyroidism remission after radioactive iodine therapy in pediatric patients / **M. Sheremeta**, M. Korchagina, A. Trukhin [et al.] // Eur J Pediatr. 2023. — № 182(11). — P. 4931-4937. —<https://doi.org/10.1007/s00431-023-05153-3>.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД — артериальное давление
- АЭС — атомная электростанция
- АТ к рТТГ — антитела к рецептору тиреотропного гормона
- БГ — болезнь Грейвса
- Бк — Беккерель (единица измерения активности радиоактивного источника в Международной системе единиц)
- ГДМ — глазодвигательные мышцы
- ГКС — глюкокортикоиды
- Гр — грей (единица измерения поглощенной дозы ионизирующего излучения в Международной системе единиц)
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- Зв — зиверт (единица измерения эффективной и эквивалентной доз ионизирующего излучения в Международной системе единиц)
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- Ки — кюри (внесистемная единица измерения активности радионуклида)
- ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
- МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
- МТЗ — многоузловой токсический зоб
- ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
- ОПП — острое повреждение почек
- ОРНДТ — отделение радионуклидной диагностики и терапии
- ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
- РБК — ретробульбарная клетчатка

- РЙТ — радиоактивный йод
- РС — рассеянный склероз
- РФЛП — радиофармацевтический лекарственный препарат
- рчТТГ — рекомбинантный человеческий тиреотропный гормон
- Св. Т3 — свободный трийодтиронин
- Св. Т4 — свободный тироксин
- См<sup>3</sup> — сантиметр кубический
- ССС — сердечно-сосудистая система
- свТ3 — свободный трийодтиронин
- свТ4 — свободный тироксин
- ТТГ — тиреотропный гормон
- ТЭ — тиреоидэктомия
- ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
- УТЗ — узловой токсический зоб
- ЦНС — центральная нервная система
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЩЖ — щитовидная железа
- эВ — электронвольт (внесистемная единица энергии)
- ЭВМ — электронная вычислительная машина
- ЭКГ — электрокардиография
- ЭОМ — экстраокулярные мышцы
- ЭОП — эндокринная офтальмопатия
- ЯМ — ядерная медицина
- 99mTc — изомер изотопа технеция-99
- ААСЕ — American Association of Clinical Endocrinologists — Американская ассоциация клинических эндокринологов
- ADP4 — adenine dinucleotide phosphate ribosylation factor 4 — аденидинуклеотидфосфат-рибозилирующий фактор 4

AgI-128 — радиоактивный йодид серебра

ASCI — American Society for Clinical Investigation — Американское общество клинических исследований

ATA — American Thyroid Association — Американская тиреоидологическая ассоциация

BRAF — представитель семейства сигнальных протеинкиназ Raf

CAS — Clinical Activity Score — Шкала клинической активности эндокринной офтальмопатии

CD — cluster of differentiation — кластер дифференцировки

DICOM — Digital Imaging and Communications in Medicine — цифровой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации медицинских изображений и документов пациентов

ETA — European Thyroid Association — Европейская тиреоидологическая ассоциация

FDA — Food Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

GSH — Groote Schuur Hospital — больница Гроуте Шур в г. Кейптаун (Южно-Африканская Республика)

HLA — Human Leukocyte Antigens — человеческие лейкоцитарные антигены

$^{123}\text{I}/^{124}\text{I}/^{130}\text{I}/^{131}\text{I}$  — йод-123/124/130/131

Ig — иммуноглобулины

IU — интегральный захват

*KRAS/HRAS/NRAS* — протонкоген из семейства Ras

L-T3 — лиотиронин

L-T4 — левотироксин

MEK — компонент сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы

MGH — Massachusetts General Hospital — Массачусетская больница общего профиля

MIT — Massachusetts Institute of Technology — Массачусетский технологический институт

MU — максимальный захват

MUT — время максимального накопления

OD — oculus dexter (лат.) — правый глаз

OS — oculus sinister (лат.) — левый глаз

*PAX8* — ген, кодирующий транскрипционные факторы щитовидной железы

*PIK3CA* — ген, отвечающий за фосфатидилинозитол-3-киназный сигнальный путь

*PPARG* — ген, отвечающий за рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма

PTC — papillary thyroid cancer — папиллярный рак щитовидной железы

RAIU — степень поглощения радиоактивного йода

*RET* — REarranged during transfection — протонкоген, расположенный в хромосоме 10 в регионе 10q11.21

RR — risk ratio — отношение рисков

SD — среднее арифметическое отклонение

$T_{1/2}$  — период полураспада

TERT — обратная транскриптаза теломеразы

Th1 — 1-й грудной позвонок

*TP53* — ген супрессора образования злокачественных опухолей

TPC-1 — клеточная линия клеток папиллярного рака щитовидной железы

*VCP* — ген, локализующийся на 9-й хромосоме и отвечающий за удаление поврежденных белков

$^{131}\text{Xe}$  — ксенон-131