

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ШЕРЕМЕТА Марина Сергеевна

Персонализированная терапия гипертиреоза радиоактивным йодом в различных  
возрастных группах и условиях коморбидности

3.1.19. Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:  
академик РАН, профессор,  
доктор медицинских наук  
Иван Иванович Дедов

Москва, 2024

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	16
1.1 Йод: физиологическая роль и метаболизм .....	16
1.2 Нормальная и патологическая физиология и механизм действия <sup>131</sup> I в организме .....	17
1.3 Сцинтиграфическая визуализация при заболеваниях ЩЖ .....	19
1.3.1 Тиреотоксикоз с диффузным зобом (МКБ-10 E05.0).....	20
1.3.2 Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом, многоузловым зобом	21
1.4 Болезнь Грейвса: эпидемиология, патогенез, возрастные особенности, методы лечения .....	23
1.5 Эндокринная офтальмопатия.....	29
1.6 Функциональная автономия ЩЖ .....	31
1.7 Методы лечения гипертиреоза.....	33
1.8 Принципы терапии радиоактивным йодом .....	36
1.8.1 Методы и модели дозиметрического планирования терапии радиоактивным йодом .....	36
1.8.2 Современные средства мониторинга эффективности радиойодтерапии гипертиреоза .....	43
1.9 Критерии эффективности радиойодтерапии гипертиреоза человека.....	46
1.10 Терапия радиоактивным йодом и ЭОП: взаимосвязь, риски, профилактика .....	47
1.11 Проблемы лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии гипертиреоза человека .....	51
1.12 Исторические аспекты применения <sup>131</sup> I .....	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	57
2.1 Материалы .....	57
2.1.1 Формирование групп пациентов .....	57
2.1.2 Критерии постановки диагноза .....	67

2.2 Методы исследования.....	68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	74
3.1 Анализ эффективности РЙТ у пациентов с БГ .....	74
3.1.1. Результаты исследования эффекта РЙТ в группе взрослых пациентов с БГ .....	74
3.1.2. Результаты исследования эффекта РЙТ в группе взрослых пациентов с БГ и ЭОП .....	84
3.1.3. Результаты исследования эффекта РЙТ в группе пациентов детского возраста с БГ .....	112
3.2 Анализ эффективности РЙТ у пациентов с УТЗ .....	120
3.2.1. Исследования эффективности РЙТ в группе взрослых пациентов с одноузловым УТЗ.....	120
3.2.2. Результаты исследования эффективности РЙТ в группе взрослых пациентов с МТЗ .....	129
3.3 Метод определения индивидуальной дозировки РФЛП <sup>131</sup> I при проведении РЙТ .....	139
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	147
ВЫВОДЫ.....	156
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	158
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....	159
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	163
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	181
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	182
Приложение Б .....	186
Приложение В.....	187
Приложение Г .....	188
Приложение Д.....	189
Приложение Е.....	190
Приложение Ж.....	191
Приложение И .....	192

Приложение К.....	193
Приложение Л.....	194
Приложение М.....	195
Приложение Н .....	196
БЛАГОДАРНОСТИ.....	197

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) широко распространены в структуре патологии эндокринной системы. Гипертиреоз — одна из причин тиреотоксикоза, вызванного гиперфункцией щитовидной железы. Распространенность гипертиреоза в общей популяции составляет 1,2-1,6% (0,5-0,6% — манифестная форма, 0,7-1,0% — субклиническая форма [33]. В регионах с достаточным потреблением йода чаще встречается болезнь Грейвса (БГ) — 80-85% случаев. В регионах йодного дефицита 10% приходится на токсическую аденому и 50% — на многоузловой токсический зоб [55].

Гипертиреоз манифестирует во всех возрастных группах, при этом частота его встречаемости заметно увеличивается с возрастом до 16 лет от 1 случая на 100 000 детей [123] до 18,4 случаев на 100 000 населения [93].

БГ является самой частой причиной гипертиреоза у детей и подростков. Заболеваемость БГ в детской и подростковой возрастной группе составляет 10-15% всех заболеваний ЩЖ у детей. Казуистически редко БГ возникает у детей до 5 лет, чаще всего заболевают дети и подростки в возрасте от 11 до 17 лет [127; 130].

БГ часто сочетается с экстратиреоидной патологией: эндокринной офтальмопатией (ЭОП), претиббиальной микседемой, акропатией. Частота развития клинически явной ЭОП при болезни Грейвса составляет 30-50%. Доказано, что реальная частота намного выше, если учитывать долю субклинических форм [142]. На сегодняшний день нет четких данных о причине возникновения и последовательности развития аутоиммунного воспаления в тканях орбиты [157; 65]. Ухудшение течения или развитие ЭОП наблюдается в 15-33% случаев после терапии радиоактивным йодом (РЙТ).

Основной целью лечения БГ, при отсутствии возможности воздействия на этиологические причины и основные звенья патогенеза, является устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, стойкая нормализация секреции тиреоидных гормонов и ТТГ, иммунологическая ремиссия заболевания, что

называют достижением эффекта лечения [5]. При лечении антитиреоидными препаратами (АТП) стойкого эффекта лечения удается добиться в 15-40% случаев, в остальных случаях в течение 2 лет наблюдается рецидив гипертиреоза [85]. Нередко возникают нежелательные явления консервативной терапии АТП: как незначительные (зуд, тошнота, миалгии и др.), так и опасные для жизни (агранулоцитоз, гепатотоксичность и др.) [69; 122].

Одним из радикальных методов лечения гипертиреоза является терапия радиоактивным йодом (РЙТ), неинвазивная альтернатива хирургическому лечению. Простота технологии РЙТ, относительно низкая себестоимость по сравнению с другими видами лечения, возможность проведения в амбулаторных условиях — основные преимущества РЙТ для использования в широкой клинической практике [7; 149].

Радиоактивный йод ( $^{131}\text{I}$ ) — тераностический изотоп, который на протяжении восьми десятилетий используют для диагностики и терапии доброкачественных и злокачественных заболеваний ЩЖ [15]. При проведении РЙТ тиреотоксикоза Европейская ассоциация ядерной медицины отмечает необходимость применения абляционных индивидуальных дозировок радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП)  $^{131}\text{I}$ . Согласно требованиям норм радиационной безопасности Российской Федерации (НРБ-99/2009) — медицинское облучение должно быть основано на необходимости достижения терапевтического эффекта при наименьших возможных уровнях облучения человека [127].

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 [1].

В настоящее время не существует критериев, учитывающих ответ ткани ЩЖ на облучение при различных тиреотоксических заболеваниях, позволяющих прогнозировать клинический ответ на РЙТ.

Существующие методы определения терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  не учитывают в полной мере индивидуальные параметры пациента, влияющие на исход РЙТ. В большинстве случаев применяют эмпирический метод фиксированных активностей, приводящий к большему числу рецидивов основного заболевания [153; 97]. По данным Santos RB et al. (2012) [147], частота достижения эффекта лечения гипертиреоза находится в пределах 74-81%, при этом не менее 20% пациентов нуждаются в проведении повторных сеансов РЙТ [63].

Отсутствие учета возраста, клинико-лабораторных и топических параметров визуализации, фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  и коморбидности является небезопасными с точки зрения радиационной безопасности, риска развития радиационных осложнений, поэтому безоговорочно нуждается в пересмотре в связи с экстенсивным расширением научных знаний в области персонализированной радиационной эндокринологии [73]. Несмотря на огромный клинический опыт и большое количество научных исследований, остаются нерешенными проблемы лечебно-диагностического процесса РЙТ: ошибка определения объема щитовидной железы [122; 7]; отсутствие подходящих по времени реализации методов и моделей съема данных фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  [151; 97] отсутствие подходящих критериев достижения эффекта лечения [147]; потери РФЛП  $^{131}\text{I}$  при введении человеку; субъективизм специалистов, осуществляющих приготовление рабочих растворов РФЛП  $^{131}\text{I}$  для введения человеку [63; 73]; недоступность методов и средств мониторинга показателей эффективности радиойодтерапии гипертиреоза человека.

Современные методы персонализированного дозиметрического планирования терапии  $^{131}\text{I}$  включают в себя изучение индивидуальной фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  с учетом моделирования распределения элементарных частиц в ткани щитовидной железы и использованием антропоморфного фантома эндокринной системы человека [19].

Для повышения эффективности и безопасности РЙТ актуальна разработка усовершенствованного метода дозиметрического планирования, который основан на спектрометрических технологиях, радионуклидных методах молекулярной визуализации, компьютерном моделировании распространения элементарных частиц, что позволяет оценить количественно распределение  $^{131}\text{I}$  в организме человека, рассчитать поглощенную дозу ионизирующего излучения в щитовидной железе.

Персонализированная методология проведения РЙТ пациентов с гипертиреозом: УТЗ, МТЗ, БГ с/без ЭОП, а также БГ в детском возрасте, остается важной проблемой для практической медицины.

### **Цель**

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

### **Задачи**

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 человека 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 и катамnestических, лабораторно-инструментальных (гормональных показателей, ультрасонографических, сцинтиграфических) данных и расчета индивидуальной терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  данных выделены и обоснованы прогностические предикторы

эффективности и безопасности РЙТ гипертиреоза у 909 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-анамнестические 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.

### **Практическая значимость**

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

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

Разработанный метод определения индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$  и модель фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  человека для пациентов с болезнью Грейвса и УТЗ/МТЗ, включая пациентов детского возраста с болезнью Грейвса, 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.

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

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

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.

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 болезнью Грейвса 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 болезнью Грейвса и УТЗ/МТЗ на основании демографических, анамнестических, 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 работы**

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. 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.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты работы внедрены и используются в отделении радионуклидной диагностики и терапии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России при проведении РЙТ  $^{131}\text{I}$  с диагностированным гипертиреозом. Получены патенты: патент на изобретение № 2722568 «Способ определения индивидуальной активности  $^{131}\text{I}$  для проведения радиойодтерапии тиреотоксикоза и прогнозирования времени достижения безопасного уровня активности  $^{131}\text{I}$  в организме пациента после введения индивидуальной активности  $^{131}\text{I}$ », патент на полезную модель № 201111 «Медицинский индивидуальный дозиметр», патент на изобретение № 2743275 «Способ оценки риска рецидива дифференцированного рака щитовидной железы после проведения радиойодтерапии». Патент на изобретение № 2809914 «Способ определения интенсивности накопления радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) в областях, соответствующих слезоотводящим путям, по сцинтиграфическим изображениям головы и шеи пациентов после проведения радиойодтерапии»

### **Публикации**

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 «Гераностика — бесценный инструмент персонализированной

медицины», монография «Эндокринопатии и вспомогательные репродуктивные технологии», «Планирование беременности методами ВРТ при комбинированном лечении ДРЦЖ».

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на русском языке в объеме 197 страниц машинописного текста и 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 125 англоязычных публикаций.

### **Личный вклад автора**

Автор лично провел анализ состояния научной проблемы на основании литературных мировых и отечественных данных; лично выполнил формирование цели и задач, дизайна и методологии проведения исследования для всех этапов работы; координации анализа современных методов и средств лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии, разработки требований к медицинскому индивидуальному дозиметру, антропоморфному фантому эндокринной системы человека, техническому средству автоматизированного приготовления дозирок РФЛП  $^{131}\text{I}$ ; вводе в эксплуатацию вышеупомянутых технических изобретений в рутинную практику в рамках отделения радионуклидной диагностики терапии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Автор лично осуществлял систематизацию, анализ и интерпретацию полученных данных статистической обработки, оформление их в виде публикаций, научных докладов и текста диссертации. Литературный и клинический опыт сформулированы и резюмированы автором в форме выводов и практических рекомендаций.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Йод: физиологическая роль и метаболизм

Йод — важнейший микроэлемент, необходимый для синтеза гормонов ЩЖ: тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). В организме здорового взрослого человека содержится 15-20 мг йода, из них 70-80% депонируется в ЩЖ. Доля йода составляет 65% и 59% молекулярной массы Т4 и Т3 соответственно [62]. Выработка и секреция гормонов ЩЖ регулируется тиреотропным гормоном (ТТГ) передней доли гипофиза.

Основным путем поступления йода в организм является употребление йодированной соли, морепродуктов, молочных продуктов и некоторых видов хлеба с целью поддержания баланса данного микроэлемента и поддержания синтеза тиреоидных гормонов [62]. После всасывания йод выводится из основного кровотока главным образом ЩЖ и почками. Поглощение йода ЩЖ обеспечивается двумя механизмами:  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  симпортером (НИС) и хлорид-йодидным транспортером пендрином. НИС, впервые описанный Kaminsky и др. в 1993 году [159], является встроенным в базолатеральную мембрану клеток ЩЖ интегральным гликопротеином. Перенос йодида из циркулирующей крови внутрь тиреоцита с помощью НИС происходит по градиенту концентрации, образуемому  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азой, вплоть до соотношения концентраций между тиреоцитом и плазмой 30-50:1. Такой механизм помогает обеспечивать поступление достаточного количества йода для синтеза тиреоидных гормонов [2]. ТТГ регулирует транспорт йода в ЩЖ, стимулируя транскрипцию НИС и способствуя его правильному встраиванию в плазматическую мембрану. На фоне диеты с низким содержанием йода ТТГ стимулирует экспрессию  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  симпортера и отвечает за изменение его субклеточной локализации.

Второй проводник, участвующий в транспорте йода в ЩЖ, — белок пендлин, принадлежит к семейству SLC26A и кодируется геном *SLC26A4* [28];



присутствует и функционирует в апикальной мембране фолликулярных клеток ЩЖ [62].

Пендрин (SLC6A4) представляет собой гидрофобный белок, состоящий из 780 аминокислот и располагающийся на апикальной мембране фолликулярной клетки. Предполагается, что пендрин имеет 12 трансмембранных доменов с амино- и карбоксиконцевыми соединениями, расположенными в цитозоле. Как и другие представители семейства SLC26A, пендрин содержит так называемый домен STAS (sulfate transporter and antisigma factor antagonist). Точная функция этого домена до сих пор не выяснена. Однако последние исследования показывают, что домен STAS может взаимодействовать с регуляторным доменом CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) в некоторых эпителиальных клетках. Помимо щитовидной железы, пендрин экспрессируется также в почках и внутреннем ухе. В почках пендрин играет важную роль в кислотно-основном обмене, являясь обменником хлорида и бикарбоната. Во внутреннем ухе пендрин важен для генерации эндокохлеарного потенциала. В щитовидной железе он отвечает за элиминацию из транспортированного в фолликул I<sup>-</sup> в цитозоль. Функция белка реализуется через PKA-киназный путь, главным регулятором в процессе которого является ТТГ. Влияние иных молекул и интерферирующих генов на функцию пендрина изучено мало. Выделено и изучено более 50 мутаций SLC6A4, которые не сопровождались серьезным нарушением функции щитовидной железы, что предполагает наличие иных апикальных транспортеров для I<sup>-</sup>. Среди возможных кандидатов мембранных ионных транспортеров: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and the voltage-gated chloride channel 5 (CLCN5), Anoctamin 1 (ANO1) or TMEM16A (transmembrane protein 16A) [53].

## **1.2 Нормальная и патологическая физиология и механизм действия**

### **<sup>131</sup>I в организме**

Поглощение и метаболизм <sup>131</sup>I в ткани ЩЖ происходит аналогично «стабильному» йоду. Пероральный прием <sup>131</sup>I (капсула или раствор) приводит к

всасыванию йодид-иона из ЖКТ с последующим НИС-зависимым транспортом йодида клетками ЩЖ через базолатеральную мембрану фолликулярных клеток. Некоторые экстратиреоидные ткани (слизистая оболочка желудка, слюнные, слезные и молочные железы), также содержащие НИС, являются мишенями физиологического накопления изотопа  $^{131}\text{I}$  через базолатеральную мембрану фолликулярных клеток.

При различных патологических состояниях экспрессия белка НИС усиливается, что подтверждается повышенным поглощением  $^{131}\text{I}$ . На первом месте по интенсивности экспрессии транспортного белка находится БГ. При МТЗ экспрессия белка НИС выше, чем в норме, однако ниже, чем при БГ. При ДРЩЖ наблюдается, как правило, снижение экспрессии НИС (*SLC5A5*) [137]. Степень дифференцировки клеток ЩЖ обратно пропорциональна их способности накапливать  $^{131}\text{I}$ , что способствует йодрезистентности при РЙТ [20]. По данным Spitzweg S. et al. (2014), 18-25% дифференцированных карцином ЩЖ исходно лишены способности к захвату  $^{131}\text{I}$ , а 35-50% пациентов перестают реагировать на лечение  $^{131}\text{I}$  во время РЙТ [47].

Биологические эффекты ионизирующего излучения при РЙТ являются результатом поглощения  $^{131}\text{I}$  тканями ЩЖ и последующего внутритканевого распределения РФЛП. Поступая в просвет фолликулярных клеток ЩЖ,  $^{131}\text{I}$  включается в состав фенольного кольца тирозильных остатков ТГ. В момент высвобождения бета-частицы  $^{131}\text{I}$  внутрь клеток ЩЖ они проходят в среднем 0,8 миллиметра, прежде чем их энергия полностью поглощается. Бета-частицы, испускаемые  $^{131}\text{I}$ , разрушают функционирующую ткань ЩЖ, оказывая как прямое (разрыв молекулярных связей), так и косвенное (образование свободных радикалов и оксидантов) биологическое повреждение  $^{131}\text{I}$  на ткани. Принято считать, что биологический эффект воздействия прямо коррелирует с величиной экспозиции РФЛП, однако данное утверждение является правильным лишь частично. При оценке биологических эффектов необходимо дополнительно учитывать мощность (интенсивность) дозы облучения, качество излучения и эффект фракционирования (распределения во времени) дозы. Кроме того,

биологический эффект от многократного излучения может в принципе оказываться меньше однократного, т.к. эффект фракционирования (разделения) способствует репарации тканей в периодах между экспозициями. Каждому биологическому виду и типу тканей свойственна своя индивидуальная мера радиочувствительности, в связи с чем для достижения 100% потенциального биологического эффекта необходимо соблюдение принципов однократности и индивидуального подбора [9].

Таким образом,  $^{131}\text{I}$  вызывает локальную деструкцию тканей ЩЖ. Основной эффект РЙТ — радиационный тиреоидит, тяжесть которого прямо пропорциональна полученной дозе [119]. Целью терапии является подавление функционального состояния клеток и нарушение их способности к пролиферации [95]. Эффективная абляция тиреоидной ткани через 8-16 недель приводит к отсутствию возможности выработки тиреоидных гормонов [137].

### **1.3 Сцинтиграфическая визуализация при заболеваниях ЩЖ**

Классификация заболеваний ЩЖ, при которых применяется РЙТ, основана на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10).

Сцинтиграфия ЩЖ выполняется на гамма-камере, оснащенной параллельным низкоэнергетическим коллиматором, размер матрицы —  $128 \times 128$  или  $256 \times 256$  пикселей, коэффициент масштабирования (zoom factor) — от 1,5 до 2, с набором счета не менее 100000-200000 импульсов. Сцинтиграфия проводится через 15-20 мин. после внутривенного введения РФЛП ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ). В момент исследования пациент находится в неподвижном состоянии, в положении лежа на спине; детектор гамма-камеры располагают максимально близко над областью шеи. Средняя продолжительность исследования 5-10 мин. [29].

### 1.3.1 Тиреотоксикоз с диффузным зобом (МКБ-10 E05.0)

БГ является причиной развития более 80% случаев заболеваний, сопровождающихся гиперфункцией тиреоидной ткани (рисунок 1). Одним из основных пусковых патогенетических механизмов данного заболевания является выработка стимулирующих антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), клинически проявляющееся тиреотоксикозом. Для БГ наиболее характерно: в большей части случаев равномерное увеличение объема ЩЖ, накопление и распределение РФЛП диффузного характера, неконтролируемая гиперпродукция тиреоидных гормонов, подавление секреции ТТГ аденогипофизом по механизму отрицательной обратной связи [111].

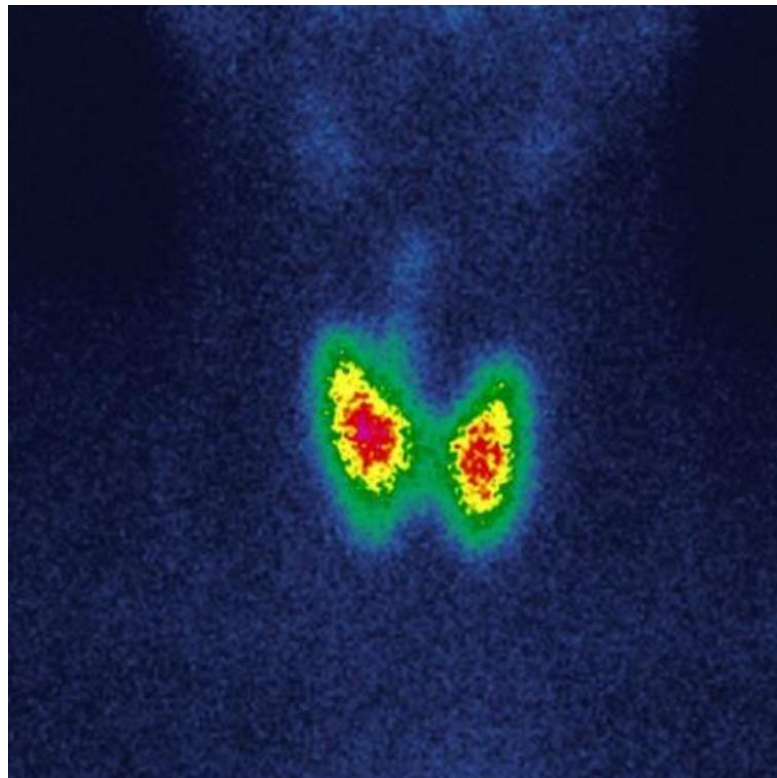


Рисунок 1 — Сцинтиграфическая картина диффузного тиреотоксического зоба с визуализированной пирамидальной долькой

### 1.3.2 Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом, многоузловым зобом

Синдром тиреотоксикоза в сочетании с узловыми/многоузловыми образованиями ЩЖ возникает в исходе развития функциональной автономии одного (узловой токсической зоб, см. рисунок 2) или нескольких узлов ЩЖ (многоузловой токсической зоб, см. рисунок 3).

Автономное узловое образование ЩЖ — это ТТГ-независимое функционирование фолликулярных клеток ЩЖ. При функциональной автономии клетки ЩЖ синтезируют тиреоидные гормоны в избыточном количестве независимо от гипофиза, что является фактором риска в категории пациентов старше 45 лет [32].

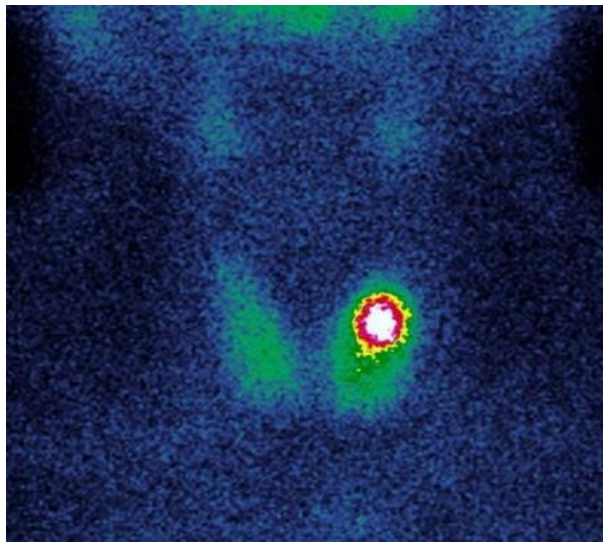


Рисунок 2 — Сцинтиграфическая картина автономного узлового образования в первой трети левой доли ЩЖ

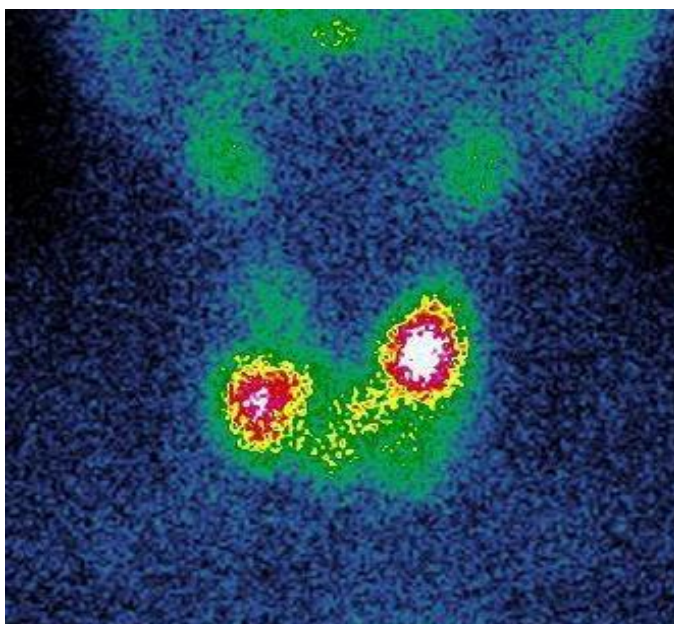


Рисунок 3 — Сцинтиграфические признаки автономных участков в обеих долях щитовидной железы

Гиперпродукция тиреоидных гормонов автономными образованиями происходит по двум причинам: либо в исходе многолетнего наличия узлового образования, либо после систематического поступления в организм избыточного количества йода. Функциональная автономия ЩЖ может развиваться при условии многолетнего наличия узловых образований в ткани, в связи с чем проявляется у лиц старшей возрастной группы [13].

Сцинтиграфическое исследование является надежным способом визуализации функциональной активности ЩЖ и дифференциальной диагностики причин тиреотоксикоза (деструкция, повышенная функциональная активность тиреоидной ткани при узловом/многоузловом зобе), результаты которого должны интерпретироваться в сочетании с ультразвуковыми методами исследования как в рамках подготовки, так и контроля проведенной РЙТ.

## 1.4 Болезнь Грейвса: эпидемиология, патогенез, возрастные особенности, методы лечения

В 2001 году распространенность тиреотоксикоза в России составляла 18,4 случаев на 100 000 населения [25]. Данные отечественного ретроспективного анализа свидетельствуют, что даже при подборе оптимальной консервативной терапии частота рецидивов гипертиреоза составляет 63-80%, в то время как достижение стойкого медикаментозного эутиреоза отмечается не более чем у 30% больных [35]. БГ является наиболее распространенной причиной гипертиреоза у лиц во всех возрастных группах [105], данное состояние с эпидемиологической точки зрения характерно для богатых йодом географических районов, где ежегодно регистрируется по 20-30 случаев на 100 000 человек. В течение жизни БГ развивается примерно у 3% женщин и 0,5% мужчин [124]; таким образом женщины в 7-8 раз чаще страдают данным заболеванием [163]. Среди населения США, по данным McLeod DS (2014), пик заболеваемости БГ приходится на пациентов в возрасте 30-60 лет, причем тенденция к повышенной заболеваемости наблюдается среди афроамериканцев [165].

Гипертиреоз при отсутствии надлежащего лечения может привести к развитию целого спектра тяжелых осложнений: кахексии, остеопороза, фибрилляции предсердий, тромбоэмболических осложнений, тиреотоксического криза. БГ — мультифакторное заболевание, при котором генетические особенности иммунного реагирования реализуются на фоне влияния факторов окружающей среды. Около 30% пациентов с БГ имеют членов семьи, которые также страдали БГ или аутоиммунным тиреоидитом. Около 80% пациентов, подверженных БГ, имели генетическую предрасположенность [157]. Вместе с генетической предрасположенностью (гаплотипы *HLA-B8, -DR3, -DR4, и -DQA1\*0501*) пусковым механизмом могут служить вирусные инфекции, тяжелый стресс, вредные привычки (курение), а также беременность и высокое потребление йода [48]. БГ часто сочетается с экстратиреоидной патологией: ЭОП, претибиальной микседемой, акропатией. ЭОП является наиболее частой

(около 50% случаев) и тяжелой патологией, конкурирующей патологией с БГ [86].

БГ также встречается у пациентов детского и подросткового возраста. Алгоритмы лечения БГ у детей и взрослых в целом аналогичны (тиреостатическая терапия, РЙТ, ТЭ), польза и риски могут различаться в зависимости от возрастной категории, что объясняется возрастной спецификой этиопатогенеза и клинических проявлений. По данным Mooij et al. (2022), потенциально важными триггерами формирования у детей стимулирующих аутоантител к щитовидной железе с развитием БГ в последующем могут стать оперативные вмешательства (в частности, трансплантация костного мозга при лейкозах) [77].

Клинические проявления тиреотоксикоза у детей характеризуются соматическими проявлениями (ускоренный линейный рост и раннее закрытие зон роста), проявлениями катаболического характера (снижение массы тела), когнитивно-поведенческого (высокая утомляемость, снижение внимания и концентрации, ухудшением успеваемости), неврологического (тремор кистей рук), сердечно-сосудистого (учащенное сердцебиение), желудочно-кишечного (диарея) характера. При ведении пациентов детского возраста важнейшим этапом диагностического поиска является дифференциальный диагноз с другими состояниями, сопровождающимися клиникой тиреотоксикоза: аутоиммунным тиреоидитом [109], подострым [54] или острым [112] тиреоидитом, ТТГ-продуцирующей аденомой гипофиза [77], генетическими синдромами (синдром Маккьюна-Олбрайта, аутосомно-доминантная мутация *TSHR*, избыточным потреблением левотироксина натрия [77].

Наиболее редким (около 1% случаев) и одновременно опасным для жизни (смертность в пределах 12-20%) периодом манифестации тиреотоксикоза для ребенка являются эмбриональный и фетальный периоды онтогенеза. Возникающий фетальный и неонатальный тиреотоксикоз чреват внутриутробной и перинатальной гибелью плода, а в случае живорождения —



развитием сердечной недостаточности, компрессии трахеи, тяжелой тромбоцитопении, генерализованных инфекционных осложнений [52].

По данным Kiefer et al. (2017), в основе механизма фетального и неонатального тиреотоксикоза могут лежать как декомпенсация БГ, так и систематическая передозировка препаратами левотироксина натрия у беременной пациентки по поводу первичного гипотиреоза, например, в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита в период гестации [82]. В связи с увеличивающейся в ходе беременности проницаемостью фетоплацентарного барьера, доля доступных для плода материнских стимулирующих АТ к рТТГ составляет к 17-22-й неделе уже 10%, к 28-32-й неделе — 50% и к моменту родов приближается к 100%. Уже на 21-й неделе внутриутробного развития рецептор ТТГ на тиреоцитах плода способен вступать во взаимодействие с антителами, благодаря чему фетальный тиреотоксикоз приобретает клиническое значение уже с периода 26-28-й недели гестации. Проявления характеризуются выкидышами, внутриутробной смертью плода, внутриутробной задержкой развития, тахикардией (более 160 ударов в минуту), нарушениями сердечного ритма плода, водянкой, окостенением костной ткани, с исходом в краниостеноз и микроцефалию [104].

Риск развития неонатального тиреотоксикоза при БГ на фоне беременности варьируется, по разным источникам, в пределах 1-8% в зависимости от активности аутоиммунного процесса у беременных. В литературе описаны случаи фетального и неонатального тиреотоксикоза у детей, матери которых находились на момент наступления гестации в длительной ремиссии после терапии анти tireоидными препаратами, состоянии после тиреоидэктомии и даже облучения радиоактивным йодом в связи с грубейшим нарушением основного правила подготовки к РЙТ — заблаговременного проведения теста на беременность [99]. Для дифференциальной диагностики и подтверждения неонатального тиреотоксикоза предложены такие критерии, как повышенный уровень ( $\geq 3,7$  раз выше референсного интервала) АТ к рТТГ у матери во время 20-24-й недели беременности [65], факт развития фетального

или неонатального тиреотоксикоза во время предшествующих беременностей, пренатально выявленное увеличение объема ЩЖ у матери, тахикардия плода, внутриутробная задержка роста, наличие у ближайших родственников генетически подтвержденной мутации рецепторов ТТГ [113]. При наличии вышеперечисленных критериев в связи с высоким риском краткосрочных (нарушения сердечной деятельности) и долгосрочных осложнений (краниостеноз, микроцефалия, задержка интеллектуального развития) правильное ведение беременности, своевременная диагностика и лечение имеют архиважное значение [37].

Общепринятым методом лечения БГ первой линии у пациентов детского, подросткового и взрослого возраста является длительная тиреостатическая терапия (продолжительность  $\geq 3$  лет) по схемам «блокируй» и/или «блокируй и замещай». При развитии осложнений (агранулоцитоз, токсический гепатит) неэффективности терапии или низкой комплаентности пациента для лечения БГ необходимо рассматривать оперативное лечение либо РЙТ  $^{131}\text{I}$  [76]. РЙТ для лечения БГ у детей и подростков применяется с середины 1950-х гг., однако повсеместное внедрение данного метода сталкивается с различными трудностями на всех этапах оказания помощи по поводу заболевания ЩЖ. Недостаточный клинический опыт проведения РЙТ при БГ у детей и подростков в мировой практике, ограниченное понимание предикторов эффективности лечения, опасения в отношении риска развития радиационно-индуцированных опухолей, остаются актуальными вопросами на сегодняшний день [23; 28]. За более чем 80-летнюю историю своего применения РЙТ многократно зарекомендовала себя как метод, безопасный для соматического развития детей и подростков [21]. Одним из доводов в пользу РЙТ является исследование, результаты которого свидетельствуют о 5-кратном снижении риска рака ЩЖ при РЙТ по сравнению с тиреостатической терапией [84].

На сегодняшний день ввиду исторически сложившейся дискуссии между североамериканской и европейской школами ядерной медицины (ЯМ) общепринятого консенсуса относительно персонализированной тактики лечения

БГ не существует. Согласно клиническим рекомендациям Американской тиреологической ассоциации и Американской ассоциации клинической эндокринологии, для лечения БГ рекомендуется назначение лечебной активности  $^{131}\text{I}$  не менее 150 мкКи на 1 г ткани ЩЖ; для пациентов с исходным большим объемом ЩЖ (>50 мл) ввиду риска компрессионного синдрома необходимо отдавать предпочтение хирургическому лечению [49]. В свою очередь Европейская ассоциация ядерной медицины не рекомендует проведение РЙТ для лечения БГ у детей до 5 лет. Начиная с 5-летнего возраста рекомендуется рассчитывать активность  $^{131}\text{I}$  исходя из параметров объема ЩЖ и индивидуальной фармакокинетики  $^{131}\text{I}$ , за исключением случаев выявления большого объема ЩЖ (>60 мл), что является показанием к проведению хирургического лечения [71].

В 2003 г. Rivkees и соавт. опубликовали результаты исследования, согласно которым частота гипотиреоза составила 50, 70 и 95%, при лечении активностью  $^{131}\text{I}$ , из расчета на СОД в ЩЖ 100 Гр (~110 мкКи/г), 200 Гр (~220 мкКи/г) и 300 Гр (~330 мкКи/г ЩЖ) соответственно. Для достижения стойкого гипотиреоза авторы рекомендуют выполнять лечение удельной активностью  $^{131}\text{I}$ , из расчета 300 мкКи/г [144], что не противоречит рекомендациям АТА: не менее 150 мкКи  $^{131}\text{I}$ , на 1 г ткани ЩЖ (около 95% достижения гипотиреоза) [49]. Karlowitz и соавт. опубликовали в 2019 г. результаты лечения радиоактивным йодом 78 детей и подростков (от 6 до 19 лет) с БГ [100]. Гипотиреоз был достигнут в 73% случаев. Эффективность РЙТ изучалась не только в течение 6 месяцев, но и в более поздние сроки — год и более. Необходимо отметить, что у части пациентов эффект был достигнут за пределами полугода наблюдения после РЙТ. Меньшая масса ЩЖ (36,5 против 47,4 г;  $p=0,037$ ) и более высокая удельная терапевтическая активность  $^{131}\text{I}$  (242 против 212 мкКи/г ткани ЩЖ;  $p=0,013$ ) статистически значимо влияли на эффективность лечения, что совпадает с выводами настоящей работы.

На сегодняшний день в литературе описано пять основных математических методов определения лечебной дозировки изотопа  $^{131}\text{I}$ : на

основании фиксированных активностей (метод 1); показателей объема ЩЖ (метод 2); формулы Квимби-Маринелли [115] с учетом объема ЩЖ, индекса тиреоидного накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  на 24-й час после введения РФЛП  $^{131}\text{I}$  (метод 3); формулы Квимби-Маринелли с учетом объема ЩЖ, индекса тиреоидного накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  на 24-й час после введения РФЛП  $^{131}\text{I}$  и эффективного времени полувыведения  $^{131}\text{I}$  из ЩЖ (метод 4); данных за объем ЩЖ, индекса тиреоидного накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  и площади под фармакокинетической кривой (метод 5) [51]. Каждый из представленных методов имеет свои собственные ограничения, поэтому ни одна из данных формул не позволяет на сегодняшний день добиться стопроцентного клинического результата [43].

Применение фиксированных активностей (метод 1) независимо от функциональных и топических особенностей ЩЖ на практике позволяет достичь лишь 60% эффективности радиойодтерапии тиреотоксикоза при объемах ЩЖ менее 40 мл. Данный способ не требует проведения дополнительных инструментальных исследований для определения индексов накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ, что способствует минимизации износа оборудования, ускорению обследования и лечения пациента в условиях подразделения ядерной медицины [43].

Метод определения дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$  с учетом объема ЩЖ (методы 2,3) аккумулирует достоинства подхода фиксированных активностей и позволяет повысить шансы достижения стойкого гипотиреоза у пациентов почти в 80% клинических случаев [92]. Методы определения дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$  с учетом индекса тиреоидного накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  на 24-й час (методы 3, 4, 5) проводятся с учетом функциональных и топических особенностей ЩЖ при гипертиреозе, требуют постоянного пребывания пациента в отделении радионуклидной диагностики, т.к. технически подразумевают регистрацию данных фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  на 24-й час [160]. Разработана модификация метода 5, расчета активности  $^{131}\text{I}$ : в рамках персонализации проводится расчет площадей под фармакокинетической кривой РФЛП  $^{131}\text{I}$  [121].

Задача настоящего исследования — выполнить интегрированный сбор параметров фармакокинетики при помощи технологий математического моделирования, назначить терапевтическую активность РЙТ пациентам с БГ в рамках концепции «тераностики».

### 1.5 Эндокринная офтальмопатия

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — наиболее часто встречающаяся (около 50% случаев) и тяжелая патология, осложняющая течение БГ [51]. ЭОП может развиваться до (26,3%), во время (18,4%), так и после манифестации гипертиреоза (55,3%) [5]. Крайне важный аспект эффективного лечения ЭОП — быстрая и стойкая нормализация функции ЩЖ. При поздней диагностике, несвоевременном и некорректном лечении, орбитопатия приобретает хроническое течение, в тяжелых случаях требует хирургического вмешательства (40-45%), направленного на восстановление зрения и устранение косметических дефектов.

Связь между РЙТ БГ и развитием эндокринной офтальмопатии (ЭОП) *de novo* или обострением уже имеющейся ЭОП после РЙТ широко обсуждается. В последние годы было проведено значительное количество исследований, направленных на изучение влияния РЙТ на течение ЭОП. В ряде исследований к факторам риска ухудшения течения ЭОП относят исходный некомпенсированный тиреотоксикоз до проведения РЙТ, высокий уровень антител к рТТГ, объем ЩЖ, курение, персистенцию тиреотоксикоза и некомпенсированный гипотиреоз в постлучевом периоде [150].

За последние десятилетия ЭОП рассматривается как аутоиммунное заболевание, патогенетически взаимосвязанное с аутоиммунной патологией ЩЖ. Ключевую роль в иммунопатогенезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ, в том числе и ЭОП, играют цитокин опосредованные механизмы. Цитокины вырабатываются в основном Т-клетками иммунной системы и также макрофагами, эндотелиальными клетками, орбитальными фибробластами и т.д. [3]. Орбитальные фибробласты продуцируют цитокин TGFβ1, который

стимулирует выработку гликозаминогликанов, а также дифференцировку орбитальных фибробластов в миофибробласты, что определяет развитие фиброза, особенно на поздних стадиях заболевания [148]. С другой стороны, имеются данные, что TGFbeta1 подавляет экспрессию АТ к рТТГ на фибробластах, оказывая противовоспалительный эффект, защищающий организм от избыточной продукции макрофагами и другими клетками воспаления цитотоксических соединений, и индуцируя образование T-регуляторных клеток (Tregs) на периферии [79].

Солюбилизированный рецептор цитокина sTNF $\alpha$ -R1 стабилизирует циркулирующий TNF $\alpha$  и увеличивает период полураспада данного цитокина в сыворотке крови. Его основная функция — запуск апоптоза, т.е. программируемой клеточной гибели [79]. Солюбилизированный рецептор цитокина sTNF $\alpha$ -R2 также стабилизирует циркулирующий TNF $\alpha$  и увеличивает период полураспада данного цитокина в сыворотке крови. Его повышенная концентрация свидетельствует об активности иммунной системы, преимущественно Tregs, направленной на подавление аутоиммунного процесса. IL-6 является провоспалительным цитокином и повышается в острую воспалительную фазу инфекционных заболеваний. Механизм его действия заключается в стимуляции дифференцировки В-лимфоцитов и активации Т-лимфоцитов с последующим снижением регуляторных клеток Treg [59]. Представитель интерлейкинов IL-8 — выступает как самый ранний провоспалительный цитокин: уровень которого наряду с IL-6 повышается в острую воспалительную фазу инфекционных и аутоиммунных заболеваний [148]. Данный цитокин обладает ангиогенной активностью, что определяет ключевую роль цитокина в образовании новых сосудов. Интерлейкин IL-2 продуцируется активированными Т-хелперами (Th1). IL-2 оказывает пролиферирующее и активирующее воздействие на Т-лимфоциты (киллеры) и В-клетки, а также на натуральные киллеры и определяет длительность иммунного ответа. В его отсутствие наблюдается глубокий дефицит Т-супрессоров, приводящий к развитию аутоиммунных заболеваний. Свою активность IL-2

проявляет после связывания со специфическим клеточным рецептором IL-2R. Определение уровня sIL-2R позволяет выявлять и контролировать активацию Treg как супрессоров аутоиммунного процесса [102; 126].

Последнее десятилетие характеризуется ростом интереса к изучению патогенетической роли цитокинов в формировании воспалительных заболеваний и определению перспектив иммуносупрессивной терапии. Любой дисбаланс между выработкой про- и противовоспалительных цитокинов может вызвать аутоиммунный ответ с изменением сывороточных и локальных концентраций цитокинов, а также уровней их активности.

В исследовании Свириденко Н.Ю. и соавт. (2020 г.) получены высокие уровни солубилизированных рецепторов цитокинов: sTNF $\alpha$ -R2, sTNF $\alpha$ -R1, sIL-2R и цитокина TGF- $\beta$ 1 у пациентов с длительно существующей нелеченой ЭОП и БГ в состоянии эутиреоза, что свидетельствовало об активации регуляторного звена иммунной системы, направленной на супрессию аутоиммунного процесса [30]. В последующем исследовании были выявлены более низкие показатели цитокина TGF- $\beta$ 1 исходно и в процессе лечения глюкокортикоидами у пациентов, резистентных к лечению, по сравнению с пациентами с положительной динамикой, что свидетельствует о подавлении регуляторного звена иммунной системы и позволяет использовать TGF- $\beta$ 1 в качестве предиктора эффективности лечения [31].

Несмотря на то что специфическая диагностика аутоиммунных заболеваний с помощью определения уровня цитокинов на сегодняшний день не представляется возможной, определение их концентрации в биологическом материале пациента дает информацию о тяжести воспалительного процесса и о прогнозе заболевания [36].

## 1.6 Функциональная автономия ЩЖ

Функциональная автономия (ФА) ЩЖ, объединяющая такие нозологические единицы, как узловой (УТЗ) и многоузловой токсический зоб (МТЗ), является состоянием обособленной гиперсекреции группы клеток ЩЖ в

условиях отсутствия влияния со стороны тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) [14]. По данным Свириденко Н.Ю. (2005 г.), данная группа состояния наиболее часто развивается при эндемическом зобе, в связи с чем является йододефицитным заболеванием [26]. Вторым немаловажным предрасполагающим фактором к формированию ФА ЩЖ является длительное течение узлового зоба у пациента в анамнезе. ФА ЩЖ является наиболее частой причиной тиреотоксикоза пациентов в пожилом и старческом возрасте, а также второй по частоте причиной тиреотоксикоза (в т.ч. гипертиреоза) [34]. Данная группа состояний является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, поражения ЦНС, опорно-двигательного аппарата и других органов [27]. Необходимым условием правильного выбора тактики и стратегии ведения пациентов с тиреотоксикозом, сопровождающимся гиперфункцией тиреоидной ткани, является правильная дифференциальная диагностика; так, например, тиреостатическая терапия эффективна только у пациентов с БГ, в то время как для ФА требуется выбор радикального лечения. Важным этапом диагностики у пациента с ФА является выявление при сцинтиграфии ЩЖ участков очагового повышенного накопления РФП на фоне его нормального захвата окружающей тканью ЩЖ в сочетании с низконормальным уровнем ТТГ. По мере увеличения степени автономии и объема в отдельно взятой группе тироцитов происходит уменьшение захвата йода окружающей тканью с последующим подавлением секреции ТТГ и развитием субклинического или манифестного тиреотоксикоза [10].

Диагностический минимум при диагностике ФА ЩЖ включает в себя определение базального уровня ТТГ; в случае получения результата ТТГ ниже референсных значений определяются свободные фракции тироксина и трийодтиронина, а также АТ к рТТГ с целью дифференциальной диагностики с БГ [58]. Дополнительно также проводятся следующие инструментальные методы исследования: УЗИ для оценки объема ЩЖ и эхографических признаков узлового образования, сцинтиграфия ЩЖ и при необходимости тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия узла (ТАБ).



В целях эффективного лечения ФА ЩЖ могут применяться такие методы, как хирургическое лечение или РЙТ. Длительное лечение антитиреоидными препаратами целесообразно только в случаях невозможности выполнить радикальное лечение. При наличии противопоказаний для радикального лечения или при отказе пациента может быть выполнена чрескожная склеротерапия с целью прицельного воздействия на очаг (или очаги), сохраняя основную массу гормон-продуцирующей ткани ЩЖ [12].

### 1.7 Методы лечения гипертиреоза

Основными целями лечения гипертиреоза при БГ, УТЗ/МТЗ являются устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, стойкая нормализация уровня секреции тиреоидных гормонов и достижение стойкой иммунологической ремиссии, ожидаемый эффект лечения — эутиреоз или гипотиреоз, в зависимости от формы заболевания.

Клиницистам необходимо понимать, что процесс выбора метода лечения должен определяться не только клиническими, но и социально-экономическими факторами, в т.ч. отсутствием квалифицированной медицинской помощи, комплаентности пациента, доступности определенного метода лечения в определенном регионе/стране [5].

В настоящее время существуют 3 метода лечения гипертиреоза: медикаментозный (тиреостатическая терапия), хирургический и РЙТ. Первый метод активно применяется в большинстве стран мира, в то время как тиреоидэктомия — метод выбора при определенных обстоятельствах, например, при компрессионном синдроме из-за большого объема зоба. Независимо от выбора метода лечения БГ, терапия гипертиреоза почти всегда начинается с назначения тиреостатических препаратов [11].

Тиреостатическая терапия (тиамазол, пропилтиоурацил) успешно блокирует синтез и органификацию до истечения периода полураспада ( $T_{1/2}$ ): у тироксина ( $T_4$ ) — 6,7 суток, у трийодтиронина ( $T_3$ ) — 0,75 суток. Следовательно, тиреостатики оказывают быстрый, но отсроченный (в течение 2-

3 недель) лечебный эффект, что дает возможность приступить к лечению ЭОП через 2 недели, а в наиболее тяжелых случаях — одновременно с лечением гипертиреоза. Восстановление функции гипофиза происходит достаточно медленно, и нормализация уровня ТТГ возможна в сроки не ранее 2-4 месяцев. В целях купирования тахикардии и снижения периферической конверсии Т4 в Т3 назначаются блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов: пропранолол, метопролол, атенолол, бисопролол. При достижении эутиреоза возможно либо продолжить монотерапию тиреостатиками, либо применить схему «блокируй и замещай», добавляя к лечению левотироксин натрия (L-T4). В настоящее время данных о влиянии дозы или режима приема тиреостатиков на течение ЭОП нет, но в отдельных случаях схема «блокируй и замещай» может иметь преимущество, так как позволяет длительно поддерживать эутиреоидное состояние. Длительность консервативного лечения составляет 12-18 месяцев, наиболее информативным тестом эффективности является определение уровня АТ к рТТГ [13]. Адекватная тиреостатическая терапия требует длительного и тщательного динамического наблюдения за пациентами. Однако не всегда удается достичь комплаентности и обеспечить стойкое эутиреоидное состояние, что особенно необходимо для пациентов с сочетанными проявлениями ЭОП и БГ [141].

К сожалению, при правильно проведенном консервативном лечении частота рецидивов после отмены тиреостатических препаратов составляет 60-70%. Поэтому в случае отсутствия стойкого эффекта от консервативной терапии необходимо применить более радикальные методы лечения. Хирургическое лечение гипертиреоза, как правило, применяется при следующих сопутствующих состояниях: при наличии объективных признаков сдавления окружающих органов увеличенной ЩЖ, загрудинном расположении ЩЖ, а также сочетании БГ с неопластическими процессами в ткани ЩЖ. В качестве хирургического лечения БГ могут применяться 3 вида оперативного вмешательства: тиреоидэктомия (полное удаление ЩЖ), предельно-субтотальная резекция и субтотальная резекция ЩЖ (с оставлением около 2-3 г ткани).

На сегодняшний день одним из перспективных и эффективных методов устранения гиперпродукции гормонов ЩЖ является РЙТ [33].

Радиоактивный йод  $^{131}\text{I}$  — тераностический изотоп, свойства которого на протяжении последних 80 лет используют как для диагностики, так и для терапии доброкачественных и злокачественных заболеваний ЩЖ [15].

Под действием ионизирующего излучения за счет образования свободных радикалов и оксидантов повреждения молекул ДНК РЙТ вызывает нарушение структуры ЩЖ и локальную деструкцию тиреоцитов [81]. Разрушающее действие  $^{131}\text{I}$  на ткань ЩЖ оказывается за счет бета-частиц (см. Приложение А), которые обладают длиной пробега в тканях в пределах 1-3 мм [88].

Отдельную категорию пациентов с БГ, нуждающихся в персонализированном сопровождении РЙТ, составляют дети и подростки. Согласно рекомендациям Европейской тиреологической ассоциации (ЕТА), РЙТ у детей при БГ является оправданной при сохранении клинико-лабораторных признаков тиреотоксикоза, появлении побочных эффектов на фоне приема максимальной дозировки тиреостатиков [77]. Согласно рекомендациям ЕТА (2022), у детей, равно как и у взрослых, возможно применение различных подходов к расчету дозиметрической активности: фиксированная дозировка (активность 200-800МБк) [71], ограниченно персонализированная дозировка (из расчета 15 МБк/грамм ткани ЩЖ по ультрасонографическим данным) [160], дозиметрически-целевая (минимум 300 Гр с целью достижения функциональной абляции с исходом в гипотиреоз) [71]. Ни один из перечисленных методов не обладает выраженным преимуществом и стопроцентной эффективностью при применении среди пациентов детского возраста; очевидным является прямая зависимость между объемом поглощенного РФЛП и степенью, достигнутой абляции ЩЖ. Вероятность развития побочных эффектов РЙТ у детей (незначительная болезненность в проекции ЩЖ) является крайне низкой и имеет транзиторный кратковременный (в течение 1 недели после сеанса) характер. По данным Mizokami et al. (2020) и Lutterman SL et al. (2021), достижение гипотиреоза в исходе РЙТ не

сопровождалось развитием бесплодия в течение последующих десятилетий после РЙТ [110; 158].

Одной из важнейших проблем при проведении РЙТ является необходимость проведения повторных курсов. По данным Santos RB et al. (2012) (Santos R.B. et al., 2012), частота успешного купирования гипертиреоза колеблется в пределах 74-81%, при этом не менее 20% пациентов нуждаются в проведении повторных сеансов РЙТ [63].

Необходимо придерживаться персонализированного подхода к лечению: учитывать особенности активности заболевания и данные анамнеза конкретного пациента и его предпочтения. Нельзя забывать, что эффективность терапии будет во многом зависеть от начальных параметров пациента в «нулевой точке» (объем ЩЖ, уровень ТТГ, тиреоидных гормонов, длительность заболевания), степени надлежащего мониторинга здоровья пациента (своевременная компенсация гипотиреоза, купирование симптомов тиреотоксикоза). Наиболее сложной задачей остается ведение и лечение пациентов с ЭОП.

## **1.8 Принципы терапии радиоактивным йодом**

### **1.8.1 Методы и модели дозиметрического планирования терапии радиоактивным йодом**

В совместной работе американских медицинских физиков E. Quimby и L. Marinelli, опубликованной в 1948 г., был впервые представлен фундаментальный опыт оптимизации лечения с использованием радиоактивных веществ [115]. Наблюдения позволили сделать вывод, что захват изотопа в исследуемой ткани в фиксированное время после введения сильно зависит от особенностей фармакокинетики человека [16]. L. Marinelli совместно с E. Quimby впервые акцентировали внимание на правильности расчета терапевтической активности  $^{131}\text{I}$ , характеристиках фармакокинетики и физико-математического моделирования распространения элементарных частиц. Ими

была предложена максимально простая реализация комбинации параметров в виде формулы, учитывающей объем щитовидной железы, индекс захвата  $^{131}\text{I}$ , эффективный период выведения  $^{131}\text{I}$  и фактор накопления дозы [115]. Ученые стали основоположниками принципа ALARA (As Low As Reasonably Achievable — в пер. с англ. «Настолько меньше, насколько целесообразно и возможно»), который был сформулирован в 1954 году Международной комиссией по радиационной защите. Данный принцип заключается в минимизации воздействия ионизирующего излучения при достижении целевого эффекта радионуклидной терапии.

На сегодняшний день известны различные способы определения индивидуальной активности  $^{131}\text{I}$  для достижения необходимого терапевтического эффекта при лечении гипертиреоза. Известные способы основаны на измерении клинических, лабораторных и инструментальных параметров, однако в основной массе не учитывают особенностей индивидуальной фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  пациента, что приводит к возникновению погрешности при определении индивидуальной активности  $^{131}\text{I}$  и впоследствии негативно сказывается на эффективности лечения, увеличивая количество рецидивов в течение 6 месяцев после проведения радиоiodтерапии. По данным медицинской литературы насчитывается пять основных методов определения лечебной дозировки  $^{131}\text{I}$  [17], стратифицированных на применении определенных показателей: фиксированных активностей без учета объема ткани органа мишени, фиксированной удельной активности на грамм ЩЖ, индекса тиреоидного накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  на 24-й час после введения РФЛП  $^{131}\text{I}$ , эффективного времени полувыведения  $^{131}\text{I}$  из ЩЖ удельной активности на грамм ЩЖ, формулы Квимби-Маринелли (Quimbi-Marinelli, 1948) с учетом объема ЩЖ [116]. Каждый из представленных методов имеет свои ограничения, которые необходимо учитывать при определении индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$ .

Благодаря применению метода фиксированных активностей (без учета анатомо-функциональных индивидуальных особенностей ЩЖ) при объемах

менее 40 мл удается достичь лишь 60% от предполагаемой эффективности радиойодтерапии. Данный способ не требует проведения сцинтиграфии с целью определения индексов накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ, снижает риски износа оборудования и дает больше временных возможностей для параллельного проведения других процедур [43].

Метод определения дозировки  $^{131}\text{I}$  с учетом показателей объема ЩЖ является более надежным в отличие от предыдущего, так как аккумулирует достоинства подхода фиксированных активностей и позволяет добиваться показателей эффективности около 80% [92].

Метод, подразумевающий определение дозировки  $^{131}\text{I}$  на основании индекса тиреоидного накопления на 24-й час, позволяет учитывать индивидуальные функциональные особенности ЩЖ человека. Для этого проводят регистрацию данных фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  на 24-й час [160]. Индекс тиреоидного накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  отражает дифференциальную характеристику фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ, которая позволяет рассчитать усредненную мощность поглощенной дозы за заданный период времени. Однако данный метод не учитывает вариабельность фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ, является громоздким в амбулаторных условиях и не способствует ускоренному койко-обороту в стационарном отделении радионуклидной терапии.

Формула Квимби-Маринелли, предложенная к применению в 1948 г., учитывает, помимо индекса тиреоидного накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  на 24-й час от введения и фиксированного время выведения из ЩЖ, также показатель объема ЩЖ при определении индивидуальной дозировки РФЛП  $^{131}\text{I}$  [115]. Процедуры подсчета индивидуальной дозировки основаны на применении следующей формулы:

$$A=D \times m \times 23.3 U_{24} \times T_{1/2}, \quad (1)$$

где  $A$  — окончательная дозировка активности  $^{131}\text{I}$  [МБк];  $D$  — предписанная абсорбированная доза  $^{131}\text{I}$  [Гр];  $m$  — масса функциональной гиперактивной ткани ЩЖ [г];  $U_{24}$  — захват  $^{131}\text{I}$  ЩЖ на 24-й час [%],  $T_{1/2}$  — период полураспада радиоактивного йода в ткани ЩЖ [дней]. Расчет массы ( $m$ ) гиперактивной ткани ЩЖ был проведен путем умножения величин сторон эллипсоида с учетом числа гиперактивных очагов/общего объема щитовидной железы по результатам планарной сцинтиграфии технеция-99m.

С целью лечения больных БГ применяется способ расчета индивидуальной активности  $^{131}\text{I}$  [117], основанный на УЗ-объеме тироидной ткани  $V$  [мл], тироидном захвате  $^{131}\text{I}$  на 48-й час  $U_{48}$  [%] после введения  $^{131}\text{I}$  к введенной диагностической активности (до 2 МБк по спектрометрической пробе). Индивидуальную дозировку  $^{131}\text{I}$  определяют по следующей формуле с учетом эффективного периода полувыведения  $T_{\text{эф}} = 5,5$  дней и назначенной терапевтической поглощенной дозы  $D$  [Гр] = 250 Гр:

$$A \text{ [МБк]} = 24,7 \left[ \frac{\text{МБк}\cdot\text{д}}{\text{Гр}\cdot\text{мл}} \right] \cdot \frac{D[\text{Гр}] \cdot V[\text{мл}]}{U_{48}[\%] \cdot T_{\text{эф}}[\text{д}]} \cdot \quad (2)$$

Несмотря на то что данный расчетный метод позволяет учитывать такие значимые клинические показатели, как объем щитовидной железы и тироидный захват  $^{131}\text{I}$  на 48-й час после введения  $^{131}\text{I}$ , в результате лечения у больных нередко наблюдаются рецидивы — в среднем, не менее чем в 15-20% случаев. Кроме того, указанное в способе фиксированное значение эффективного периода полувыведения  $^{131}\text{I}$  составляет 5,5 дней, что не всегда совпадает с истинным значением, которое может варьироваться в широких пределах от 2 до 7 дней в соответствии с индивидуальной фармакокинетикой  $^{131}\text{I}$ . Оценка тироидного захвата  $^{131}\text{I}$  на 48-й час с использованием спектрометрической пробы характеризуется сложностями позиционирования пациента по отношению к чувствительному объему детектора и высокой чувствительностью прибора к возможным погрешностям определяемого эффективного времени выведения. Другим, не менее значимым недостатком является отсутствие обозначения в способе нижней границы вводимой

диагностической активности  $^{131}\text{I}$ .

Другой неспецифический способ, применяемый при лечении гипертиреоза в исходе УТЗ/МТЗ/БГ, — способ определения индивидуальной дозировки  $^{131}\text{I}$  [70], включающий определение массы тироидной ткани  $V[\text{г}]$  УЗ-методом, динамическую оценку (не менее трех оценок) тироидного захвата  $^{131}\text{I}$  с использованием гамма-камеры. Данный способ позволяет визуализировать распределение  $^{131}\text{I}$  и таким образом осуществлять лучшую коррекцию счета в зависимости от накопления в соседних с щитовидной железой тканях. Важным преимуществом способа является использование фактора накопления дозы (S-фактор), который фундаментально отражает экспозицию излучения на ткань щитовидной железы.

Расчет терапевтической активности производят по формуле:

$$A [\text{МБк}] = \frac{1}{S[\frac{\text{Гр}\cdot\text{г}}{\text{МБк}\cdot\text{ч}}]} \cdot \frac{D[\text{Гр}] \cdot V[\text{г}]}{\int_0^{\infty} RIU(t) dt}, \quad (3)$$

где  $D[\text{Гр}]$  — назначенная терапевтическая поглощенная доза в тироидной ткани,  $V[\text{г}]$  — масса тироидной ткани,  $RIU(t)[\%]$  — отношение тироидного захвата  $^{131}\text{I}$  в момент времени  $t$  к введенной диагностической активности (до 10 МБк).

Однако, определение дозировки данным способом не позволяет избежать рецидивов в среднем не менее чем у 10-15% больных. Данный способ характеризуется технической сложностью и длительностью процедуры (в частности, проведения измерения тироидного захвата  $^{131}\text{I}$ ), необходимостью использования дорогостоящего оборудования под контролем квалифицированного медицинского персонала. Как и в предыдущем способе, здесь не учитывается нижняя граница вводимой диагностической активности  $^{131}\text{I}$ , со стороны разработчиков не предлагается прогностическая модель времени достижения безопасного уровня излучения от пациента.

Третьим освещаемым в данной работе алгоритмом проведения РЙТ, относящейся исключительно к БГ, является разработанный в 2011 г. в ГОУ ВПО «НижГМА» Росздрава способ определения индивидуальной дозировки  $^{131}\text{I}$  при



лечении диффузного токсического зоба (Шестакова Г.В. и др., 2009). Согласно данному способу пациенту на 1-м этапе проводится клиническое обследование на предмет следующих данных: определение тироидного захвата  $^{131}\text{I}$  через 4 часа и через 24 часа после введения диагностической активности  $^{131}\text{I}$ , объем щитовидной железы по данным УЗИ, уровень Т4 св. (пмоль/л), длительность заболевания, пол больного, длительность отмены тиреостатика перед приемом терапевтической дозировки радиоактивного  $^{131}\text{I}$ , возраст пациента на момент манифестации, наличие резекции щитовидной железы в анамнезе, дозировка мерказолила (тирозол) накануне отмены препарата. На 2-м этапе определяются верхняя (для случаев положительных результатов) и нижняя (в результате прогнозирования дозировки для случаев отрицательных результатов лечения) границы диапазона рекомендуемой индивидуальной дозировки  $^{131}\text{I}$  для данного пациента. Авторами настоящего способа предлагается оценка достоверности положительного/отрицательного исхода лечения в зависимости от назначаемой больному дозировки на основании решения задачи классификации: результат лечения используют как выходной параметр, оценка достоверности — в виде диапазона чисел от 0 до 1, где нулевое значение диапазона интерпретируют как отрицательный исход, единичное значение — как положительный. Рассчитанный диапазон рекомендуемых доз уточняется путем перебора доз в окрестностях границ с заданным шагом: 0,5 — для левой границы, 0,9 — для правой. В качестве рекомендуемой дозировки выбирают дозировку, соответствующую правой границе уточненного диапазона. Математический алгоритм позволяет специалистам повысить точность определения индивидуальной дозировки за счет учета большого количества показателей больного, оказывающих влияние на исход терапии. Несмотря на учет целого комплекса значимых клинических показателей, определение дозировки данным способом не лишено значимого процента рецидивов у больных после лечения (~9-10% случаев). Математическая модель лишена учета прогноза времени достижения безопасного уровня излучения от пациента.

В качестве эффективного с точки зрения метода регистрации данных фармакокинетики о выведении радионуклидов является предложенный Румянцевым П.О. и коллегами (2019) способ определения прогноза времени достижения безопасного уровня активности  $^{131}\text{I}$  при лечении гипертиреоза [29]. Согласно данному способу на этапе дозиметрического планирования измеряется счет импульсов  $Z_0, Z_1$  в организме в момент времени  $t_0$  (через 2 часа после введения  $^{131}\text{I}$ ) и  $t_1$  (через 48 часов после введения  $^{131}\text{I}$ ) после введения диагностической активности  $^{131}\text{I}$  с использованием спектрометрического метода на гамма-камере. Далее вычисляют эффективное время полувыведения из организма по формуле:

$$T_{1/2}^{\text{эф}} = \frac{\ln(2)}{\ln(Z_0/Z_1)} \cdot (t_1 - t_0), \quad (4)$$

где  $Z_0, Z_1$  — показания прибора. Прогноз времени достижения безопасного уровня активности  $^{131}\text{I}$  в организме пациента вычисляется по другой формуле:

$$T_{\text{н}} = T_{1/2}^{\text{эф}} \cdot \frac{\ln(\dot{D}_0/\dot{D}_{\text{н}})}{\ln(2)}, \quad (5)$$

где  $\dot{D}_0$  — расчетная начальная мощность эквивалентной дозы на расстоянии 1 метр после введения терапевтической активности  $A$  [ГБк]  $^{131}\text{I}$ ,  $\dot{D}_{\text{н}}$  — нормативная безопасная мощность эквивалентной дозы (20 мкЗв/ч по нормам, принятым в РФ). Полученные данные массива аппроксимируются линейной зависимостью, из чего получают зависимость времени достижения нормативной активности от введенной активности:  $T_{\text{н}}[\text{день}] = 6.13 \cdot A[\text{ГБк}] + 1.41$ . Модель может быть представлена в графическом виде, а именно в нанесении полученной линейной зависимости с указанием диапазона погрешности измерения на координатные оси (ось абсцисс — введенная терапевтическая активность  $^{131}\text{I}$ , ось ординат  $Oy$  — прогноз времени достижения нормативной безопасной активности), в соответствии с чем определяют время достижения безопасной нормативной активности. Поскольку данный способ не учитывает индивидуальную фармакокинетику  $^{131}\text{I}$  у конкретного пациента, прогнозируемые параметры характеризуются высокой вариабельностью, что затрудняет активное

внедрение в клиническую практику данной методики.

### **1.8.2 Современные средства мониторинга эффективности радиойодтерапии гипертиреоза**

Наиболее важными критериями качества подачи радиофармпрепарата являются физиологичность, минимизация как субъективизма со стороны оператора, так и непреднамеренной потери со стороны самого пациента. Пероральный прием жидкого раствора  $^{131}\text{I}$ , несмотря на техническую простоту, не позволяет избежать следующих ошибок: снижения точного поступления рассчитанной дозы из-за присутствия остаточного количества  $^{131}\text{I}$  во флаконе, непреднамеренного пролива больными во время введения (особенно у детей и пациентов с неврологическим дефицитом), вероятности испарения в условиях повышенной температуры, а также неизбежности человеческого фактора со стороны оператора при приготовлении радиофармпрепарата.

В свете данной проблематики наиболее приемлемым способом является пероральное введение  $^{131}\text{I}$ , поскольку в данном случае минимизируется приборная погрешность приготовления индивидуальной дозировки, стремится к нулю возможность потери активности  $^{131}\text{I}$  [162].

Другим неотъемлемым этапом осуществления терапии радиоактивным йодом является мониторинг эффективности дозиметрической регистрации. Изучению методов и средств регистрации данных радиофармпрепаратов было положено в 1924 г. венгерским химиком G. de Hevesy (1885-1966), который стал основоположником радиотрейсинга — метода исследования фармакокинетики биологических веществ с помощью радиоактивных аналогов элементов из состава вещества [17]. За последнее столетие средства регистрации эволюционировали от базовых ионизационных камер и сцинтилляционных детекторов до дорогостоящих гамма-камер, обладающих высокочувствительными спектрометрическими свойствами и активно применяемыми в медицинской практике [118].

Одной из успешных реализацией установки для мониторинга показателей

эффективности является установка, созданная по заказу Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (см. Приложение В). Применение данной установки позволяет получать затребованную дозиметрическую активность при условии активного участия оператора, что не исключает проявления субъективизма и допущения ошибок.

Применение принципиально другого устройства, гамма-камеры, позволяет одновременно осуществлять регистрацию данных фармакокинетики  $^{131}\text{I}$ , работать с радионуклидным составом излучения и оценивать степень распределения изотопа во всем организме [78; 17].

Принципиальное схематическое устройство гамма-камеры представлено в Приложении Б.

К недостаткам применения гамма-камеры также относится необходимость контактирования человека с оператором устройства, высокая стоимость, издержки при эксплуатации, а также несоответствие гамма-камер необходимому диапазону активности для терапии радиоактивным йодом [108].

Таким образом, существующих подходов к осуществлению регистрации данных об индивидуальной дозировке активностей явно недостаточно для удовлетворения требованиям тераностической эффективности, радиационной безопасности, клинико-экономической целесообразности. Архиважным решением в свете потребностей ядерной медицины является разработка приборов для осуществления всесторонне пациент-ориентированной безопасной и щадящей тераностики, в частности, антропоморфных фантомов.

Антропоморфные (дословный перевод с греч. — «человекоподобные») фантомы различных органов (в т.ч. шеи), изготавливаются из тканеэквивалентных материалов: парафин и NaCl — для мягких ( $1,04 \text{ г/см}^3$ ) и жировых ( $0,9 \text{ г/см}^3$ ) тканей, эпоксидные смолы — для костных структур ( $1,3 \text{ г/см}^3$ ), пористое дерево ( $0,26 \text{ г/см}^3$ ) для имитации легочной ткани и т.д. Используемые материалы обеспечивают как поглощение, так и рассеяние излучений различной природы (рентгеновского и гамма-излучения), что обеспечивает максимально физиологичную имитацию радиотрейсинга в

человеческом организме сообразно топографо-анатомическому моделированию. Особо остро нуждающейся в применении фантомов категорией больных являются пациенты детского возраста ввиду имеющейся у них высокой чувствительности к радиоактивному излучению и неуправляемости пост радиационных эффектов [152].

Индивидуальный дозиметрический контроль является важным процессом при проведении лечебных и диагностических медицинских процедур с радиоактивными медицинскими изотопами, позволяя достичь максимального терапевтического эффекта при снижении риска их патогенного воздействия на здоровые ткани организма. Дозиметрический контроль необходим также для обеспечения радиологической безопасности персонала, пациента и его родственников на пост терапевтическом этапе. В данной связи является актуальной разработка, позволяющая осуществлять фантомное моделирование, распределение  $^{131}\text{I}$ , дозиметрический сбор данных с последующим математическим моделированием в рамках отделения радионуклидной диагностики и терапии.

Многолетний опыт применения радиоактивного йода, современные знания радиобиологии, тераностики и молекулярной генетики составляют основу эффективного и безопасного применения  $^{131}\text{I}$ . РИТ показано за исключением случаев, когда хирургическое вмешательство востребовано для пациента по срочным показаниям (непереносимость тиреостатиков, компрессионный синдром, отказ пациента от терапии  $^{131}\text{I}$ ). Изучение фармакокинетики, сопоставление клинических предикторов течения болезни и выбранной модели расчета индивидуальной терапевтической активности позволяют персонализировано использовать радиоизотопы. Оценка фармакодинамики как элемента радиобиологии важна при сопоставлении поглощенной дозы функционирующей ткани ЩЖ с эффектом лечения. Фармакобезопасность радионуклидной терапии основана на совершенствовании методов профилактики вторичных осложнений, снижении лучевой нагрузки и рисков отдаленных эффектов. Технологическое дозиметрическое обеспечение в

перспективе позволит более детально описывать поведение йода не только в ткани ЩЖ, но и в организме в целом с учетом накопления в тропных органах.

Спектрометрическое оборудование способно определить низкое содержание  $^{131}\text{I}$  в образце крови, что позволяет проводить биодозиметрию крови с целью определения максимально допустимой терапевтической активности при проведении радиойодтерапии ЩЖ. Совершенствование оборудования ЯМ, способов ранней диагностики заболеваний ЩЖ и профилактики детерминированных и отсроченных клинических проявлений РЙТ — ключ к дальнейшему развитию технологии персонализированной медицины.

### **1.9 Критерии эффективности радиойодтерапии гипертиреоза человека**

Фармакологический механизм действия  $^{131}\text{I}$  на фолликулярные тиреоциты основан на облучении ЩЖ в поглощенных дозах 50-100 Гр и достижением их последующей гибели в течение двух недель после экспозиции. В более поздние сроки развивается прогрессирующая атрофия паренхимы ЩЖ, сопровождающаяся снижением ее функциональной активности, но не клеточной гибелью. Облучение различных типов клеток млекопитающих, в т.ч. ЩЖ, в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* показало, что параметры выживаемости клеток большинства млекопитающих лежат в пределах диапазона поглощенных доз [9].

По экспериментальным данным Дедова И.И. и соавт. (1993), поглощенная доза 5,0 Гр уменьшает выживаемость клеток на 37% для тиреоцитов крыс. Теми же авторами отмечается другое значение поглощенной дозы, при которой наблюдается значимое снижение выживаемости — 9,0 Гр. На сегодняшний день рационального объяснения разнящимся показателям не найдено; существуют основания полагать о высокой вариабельности индивидуальной радиочувствительности ткани ЩЖ [9].

По данным клинических исследований на человеческой популяции положительный эффект лечения болезни Грейвса обеспечивается при условии достижения поглощенной дозы в ЩЖ в диапазоне 200-300 Гр [142]. Однако при

индуктивном подходе к выбору индивидуальной дозировки отмечается широкий диапазон поглощенных доз в пределах от 100 до 400 Гр. Такого рода многогранность может объясняться разнородным распределением поглощенной дозы в объеме, индивидуальностью очаговой архитектоники с формированием у каждого отдельного пациента ответа на терапию радиоактивным йодом [135].

Разные региональные медицинские школы отличаются друг от друга подходами к подсчету дозировок терапии радиоактивным йодом [17]. Для необходимости избежания радиационного риска возникновения новообразований ЩЖ совместным консенсусом Американской тиреоидологической ассоциации (АТА) и Американской ассоциации клинической эндокринологии (ААСЕ) от 2011 года постулировалась рекомендованная удельная активность  $^{131}\text{I}$  не менее 150 мКи/г ткани ЩЖ, при условии объема ЩЖ менее 50 мл [93].

Рекомендации Европейской ассоциации ядерной медицины (ЕАНМ) от 2010 г. указывают, что активность  $^{131}\text{I}$  у детей должна быть рассчитана с использованием показателей из объема ЩЖ и показателей индивидуальной фармакокинетики (при объеме до 60 мл). При большом объеме ЩЖ (60-80 мл) регистрируются низкие показатели ремиссии, в связи с чем в таких случаях рекомендуется хирургическое лечение [71].

### **1.10 Терапия радиоактивным йодом и ЭОП: взаимосвязь, риски, профилактика**

Связь между РЙТ, используемой для лечения БГ, и развитием ЭОП *de novo* или обострением уже имеющейся ЭОП широко обсуждается. Данные о влиянии  $^{131}\text{I}$  на течение ЭОП противоречивы. В ряде работ показано, что сама РЙТ не влияет на прогрессирование заболевания, но результаты других исследований противоречат этим данным [128; 133]. В последние годы было проведено множество исследований, направленных на изучение связи РЙТ с повышенным риском развития и обострения офтальмопатии. В большинстве случаев РЙТ

чаще ассоциирована с возникновением и прогрессированием ЭОП по сравнению с другими методами лечения БГ.

По данным зарубежных исследований, вопрос о характере влияния терапии радиоактивным йодом на течение ЭОП впервые был поднят в 1960 г. Hamilton HE et al., когда было отмечено ухудшение течения ЭОП после лечения  $^{131}\text{I}$  у 18% пациентов по сравнению с ее развитием de novo (5%) [87]. Семью годами позже Kriss JP et al., Hetzel BS et al. (1967) наблюдали увеличение птоза у 33% после РЙТ и у 53% пациентов de novo [156; 91]. По данным Sridama V., DeGroot L.J. (1989), ухудшение ЭОП отмечалось у 12% после РЙТ по сравнению с 11% после тиреоидэктомии и 12% при терапии тиреостатиками [153]. В 1992 г. в New England Journal of Medicine была опубликована статья Tallstedt L. et al., в которой была описана динамика усугубления и возникновения ЭОП в зависимости от проводимой терапии: развилась или ухудшилась у 4 из пациентов (10%), лечившихся антитиреоидными препаратами, у 6/37 пациентов (16%) после тиреоидэктомии и у 13/39 пациентов (33%) после терапии  $^{131}\text{I}$  [125]. 1994 г. (Kung A et al.): прогрессирование/развитие ЭОП в течение 24 мес. после  $^{131}\text{I}$  было зарегистрировано у 23,6% больных, при этом у 18% — ЭОП de novo [103]; двумя годами позже Tallstedt L. et al. (1994) продолжили научные поиски и установили, что прогрессирование ЭОП после  $^{131}\text{I}$  наблюдалось у 18% пациентов, получавших левотироксин после клинически подтвержденного гипотиреоза, и в 11% случаев у пациентов, получавших левотироксин натрия через 2 недели после РЙТ [164]. В 1998 г. Bartalena L et al. в своем исследовании выявил прогрессирование ЭОП у 23/150 пациентов (15%) после РЙТ и только у 3/148 пациентов (3%) на тиреостатической терапии препаратами в течение 12 месяцев. У большинства обследованных пациентов РЙТ-ассоциированное ухудшение ЭОП имело транзиторный характер, при этом только у 5% пациентов ухудшение ЭОП требовало иммуносупрессивной терапии [142].

В 2000-х годах в связи с интенсивным развитием тераностики в ядерной медицине исследования по влиянию РЙТ на ЭОП приобрели особо важное значение. В 2008 г. Acharya S.H. et al. было выявлено развитие ЭОП у 36 из 189



пациентов после РЙТ (14 пациентов — с тяжелой степенью), а на фоне тиреостатической терапии — 8 из 186 пациентов (3 — с тяжелой степенью); кроме того, ЭОП развивалась или прогрессировала у 22 пациентов (из 59) в группе РЙТ по сравнению с 13 из 57 пациентов, которым была выполнена тиреоидэктомия [134].

По данным шведских исследователей (Traisk F. et al., 2009), ЭОП прогрессировала/развилась у 38,7% пациентов после РЙТ по сравнению с 21,3%, лечившихся антитиреоидными препаратами, соответственно [133]. Немецкими исследователями на базе медицинского центра Университета Гутенберга в 2010 году было подсчитано, что риск развития/прогрессирования ЭОП составил после РЙТ, тиреоидэктомии и тиреостатической терапии ~ 20, 7 и ~ 5 соответственно [129]. 2015 г. (Watanabe N. et al.): из 295 обследованных пациентов у 29 (9,8%) наблюдалось прогрессирование ЭОП после РЙТ и только для 7 пациентов потребовалось специализированное лечение (2,4 %) [140]. В 2016 г. группа китайских исследователей [142]: установили статистически значимую сопряженность терапии радиоактивным йодом с риском развития и прогрессирования ЭОП по сравнению с антитиреоидными препаратами (OR 2,25; 95% CI 1,61–3,14; P < 0,00001) [144]. Более оптимистичные результаты были получены Taieb D et al. в 2016 г.: после проведения РЙТ ЭОП развилась лишь у 2 пациентов из 94 (2,12%) [59].

По данным отечественных исследований, взаимосвязь ЭОП и РЙТ была отмечена в 2007 г. [40] и 2010 г. [39]. По данным Древаль А.В. и соавт., в первые 3 месяца после РЙТ усугубление ЭОП наблюдалось у 47,7% больных. Частота выявления симптомов ЭОП к 9-12 месяцам после экспозиции была ниже, чем до РЙТ; элиминация всех наблюдавшихся до лечения симптомов ЭОП наблюдалась у 42,8% [40]. По данным Шеремета М.С., сроки наступления пострadiационного гипотиреоза не отражаются на клиническом течении ЭОП, что подтверждается данными компьютерно-томографической визуализации орбит, а также одинакового восстановления зрительных функций и косметических характеристик в группах с ранней (60, 82, 92%) и поздней (71, 86, 96%) (p=0,470,

$p=0,225$ ) манифестацией гипотиреоза [39].

Следствием РЙТ является разрушение клеток ЩЖ, что сопровождается непосредственным выбросом в кровь тиреоидных гормонов, антигенов и компонентов тиреопероксидазы из поврежденной радиацией ткани ЩЖ. Эти события влекут за собой повышение АТ к рТТГ и сенсibilизированных к АТ к рТТГ Т-лимфоцитов в течение последующих двух лет. Они инфильтрируют ткани орбит и вследствие схожести антигенных детерминант в тканях ЩЖ и орбиты могут как инициировать, так и усиливать аутоиммунное воспаление. Также может наблюдаться преходящее ухудшение ЭОП в течение первых месяцев после РЙТ, что ассоциировано с пострadiационным гипотиреозом, компенсация которого устраняет глазные симптомы [15]. Отмечено, что скорость регрессии ЭОП определяется эффективностью абляции ЩЖ, что в свою очередь связано с дозой  $^{131}\text{I}$ .

Одним из наиболее серьезных факторов, влияющих на течение ЭОП, является курение. По данным разных авторов, у курящих пациентов с БГ ЭОП диагностируется в 4 раза чаще, чем у некурящих [131]. Курильщики подвержены более высокому риску развития тяжелых форм ЭОП, при этом относительный риск развития диплопии или экзофтальма зависит от количества выкуриваемых в день сигарет [24; 50]. По данным Дедова И.И., Мельниченко Г.А. (2020), в группе курящих на исходном визите частота выявления высокоактивных форм ЭОП (активность по шкале CAS 5-7 баллов) в 2,5 раза превышала аналогичный показатель в группе некурящих лиц (25,9% против 10,6%,  $p=0,001$ ), тогда как доля выявления неактивных форм ЭОП (активность по шкале CAS, 1-2 балла), напротив, существенно превышала показатели среди некурящих пациентов: 47,7% и 36,1% соответственно. В постлучевом периоде в группе курящих частота высокоактивных форм ЭОП (CAS=5-7 баллов) увеличивается с 21,4% до 35,7%, тогда как в группе некурящих лиц этот показатель, напротив, снижается с 16,7% до 12,5% [5].

Механизм влияния курения на ЭОП может быть связан с прямым раздражением и/или опосредованной иммунной реакцией: повышением уровня

тиреоглобулина, развитием гипоксии в тканях орбиты, систематического оксидативного стресса, повышением уровня 8-гидроксидезоксигуанозина, стимуляцией орбитальных фибробластов и даже повышением иммуногенности АТ к рТТГ [5]. В качестве других факторов ухудшения ЭОП также выступают отсутствие радиоабляции щитовидной железы  $^{131}\text{I}$  (RR=2,1;  $p<0,01$ ), исходный некомпенсированный гипертиреоз (RR=9,8;  $p<0,001$ ), отсутствие компенсации гипертиреоза через 6 (RR=5,5;  $p<0,01$ ) и 12 месяцев (RR=5,1;  $p<0,01$ ), персистенция АТ к рТТГ  $>10$  UI/l (RR=5,4;  $p<0,01$ ), курение (RR=3,2;  $p<0,01$ ) также ассоциируется с ухудшением течения ЭОП после терапии  $^{131}\text{I}$  [Шеремета М.С, 2010]. Персистенция АТ к рТТГ более 10 Ед/л UI/l (RR = 5,4;  $p<0,01$ ), объем ЩЖ  $\geq 50$  мл (RR = 6,7;  $p<0,001$ ) [5; 155].

В качестве патогенетической терапии у пациентов с риском ухудшения или развития ЭОП могут использоваться глюкокортикоиды (ГК). По данным Perros P. et al. (2005), профилактика преднизолоном после РЙТ считается более эффективной для предупреждения прогрессирования офтальмопатии у пациентов с ЭОП в анамнезе, чем у пациентов без ЭОП [42]. В ином случае их назначение нецелесообразно. Интересен вопрос влияния профилактики ГК на эффективность РЙТ. Большинство исследований подтверждают, что профилактика ГК после РЙТ, проводимая для предупреждения прогрессирования ЭОП, не влияет на результат лечения [128].

### **1.11 Проблемы лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии гипертиреоза человека**

С целью определения и детального анализа проблем лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии гипертиреоза человека используется прогностическая модель управления качеством, предложенная в 1950-1951 гг. японским профессором Каору Исикава (1915-1989) и представленная в виде причинно-следственной диаграммы (см. Приложение В) [106]. Согласно данной модели, факторами индивидуального риска рецидива гипертиреоза в случае проведения радиойодтерапии БГ являются погрешности:

в ходе сбора медицинских данных пациента, допуска к введению РФЛП, регистрации фармакокинетических данных, обработки медицинских данных и фармакокинетических данных, процесса контроля введения и мониторинга показателей эффективности.

При более детальном рассмотрении выделяются следующие проблемы, повышающие риск ошибок вышеуказанного характера: ошибка определения объема ЩЖ [44]; несвоевременная отмена тиреостатических лекарственных препаратов [101]; отсутствие оптимальных методов и моделей регистрации данных фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  и определения лечебной активности РФЛП  $^{131}\text{I}$  [46]; отсутствие подходящих критериев достижения эффекта лечения [96]; потери радиоактивного йода при введении пациенту; погрешность специалистов, осуществляющих приготовление рабочих растворов РФЛП  $^{131}\text{I}$  для введения человеку [45]; недоступность методов и средств мониторинга показателей эффективности радиойодтерапии гипертиреоза человека.

### **1.12 Исторические аспекты применения $^{131}\text{I}$**

В 1936 году радиоактивным йодом впервые заинтересовалась группа клиницистов во главе с американским врачом-эндокринологом Saul Hertz. Saul Hertz в то время руководил Клиникой щитовидной железы Массачусетской больницы общего профиля (МБОП) [88]. Он активно искал способы лечения гипертиреоза, не прибегая к операции [57; 120]. Доктор Hertz хорошо знал о роли йода как предшественника гормонов щитовидной железы (ЩЖ) и способности ЩЖ захватывать данный микроэлемент из крови, однако с явлением искусственной радиоактивности он не был знаком [114].

Интерес к радиоактивности и ее возможном использовании в медицинских целях возник у Saul Hertz благодаря лекции «Что физика может сделать для биологии и медицины?». В 1936 году эту лекцию медицинскому сообществу представил Karl Compton (1887-1954), американский физик и президент Массачусетского технологического института (МТИ) [57; 120]. Выступление Karl Compton произвело фурор. По его завершению Saul Hertz поднял вопрос о

том, можно ли искусственно сделать йод радиоактивным. На данный вопрос Karl Compton ответил в письме: «Йод можно сделать радиоактивным искусственно. Он имеет период полураспада в 25 минут и испускает гамма- и бета-лучи (электроны) с максимальной энергией 2,1 миллиона вольт» [64]. Речь шла об изотопе йода с атомной массой 128, т.е.  $^{128}\text{I}$ , обладающим периодом полураспада в 25 минут [72]. Hertz был воодушевлен. Он писал следующее: «...надеюсь, что йод, который, как вы указали, можно сделать радиоактивным, будет полезным методом лечения гиперфункции щитовидной железы» [64].

В 1937 году Hertz объединился с молодым американским физиком из МИТ, Arthur Roberts, для изучения радиоактивного йода (РЙ) и возможности его применения при заболеваниях ЩЖ [89]. Arthur Roberts по примеру Fermi смастерил источник нейтронов, который содержал бериллий и переработанный радий (Ra-Be). Спиртовой раствор йода облучался с целью создания преципитата радиоактивного иодида серебра ( $\text{Ag}^{128}\text{I}$ ) [57]. Первые эксперименты проводились на животных —  $\text{Ag}^{128}\text{I}$  вводился 48 кроликам. Степень поглощения радиоактивного йода (RAIU) определялась при различных функциональных состояниях ЩЖ, а доза поглощенного йода измерялась с помощью счетчика Гейгера-Мюллера. В ходе экспериментов было обнаружено, что RAIU ЩЖ зависит от степени гиперплазии ЩЖ [120].

В мае 1938 года Hertz и Roberts опубликовали первую статью «Радиоактивный йод как индикатор в изучении физиологии щитовидной железы» [90]. Однако  $^{128}\text{I}$  обладал коротким периодом полураспада. Это позволяло использовать его в краткосрочных опытах, но делало непригодным для терапии [72]. Поэтому работа с  $^{128}\text{I}$  приостановилась.

В 1930 году американский физик Ernest Orlando Lawrence и его коллеги из Беркли, вдохновленные открытием искусственной радиоактивности, предложили новый прибор для исследований в области ядерной физики — циклотрон [98]. В 1938 году американские ученые Glenn Seaborg и John Livingood с помощью циклотрона синтезировали новый изотоп йода —  $^{131}\text{I}$  [107].  $^{131}\text{I}$  излучал как гамма-, так и бета-лучи: первые позволяли использовать его для

диагностики и дозиметрии, вторые — для таргетной радионуклидной терапии. Эти свойства  $^{131}\text{I}$  сделали его первым естественным тераностическим агентом в медицине [107].

Первая РЙТ состоялась 31 марта 1941 года. Пациентка с болезнью Грейвса без эндокринной офтальмопатии, была направлена к доктору Hertz. Ей была назначена смесь  $^{130}\text{I}/^{131}\text{I}$  с общей активностью в 125,8 МБк. РЙТ оказалась эффективна, и пациентка достигла ремиссии. Об этом клиническом случае было сообщено в мае 1941 года на ежегодном собрании Американского общества клинических исследований [120]. В 1941-1943 гг. под руководством Saul Hertz было пролечено еще 29 пациентов с гипертиреозом, 20 из которых были вылечены. Тогда после РЙТ пациентам вводился стабильный йод, и только в дальнейшем оказалось, что это отрицательно сказывается на эффективности лечения.

11 мая 1946 года в «Журнале Американской медицинской ассоциации» (JAMA) были опубликованы две рукописи о применении РЙТ при гипертиреозе — одна рукопись авторства Hertz и Roberts, вторая — их конкурентов, американского врача Charman и физика Evans [89; 60].

В 1949 году под руководством доктора Hertz открылось первое отделение ядерной медицины (ЯМ) в Массачусетской женской больнице [57]. В 1950 году появилась глава под его редакцией, посвященная РЙТ при карциноме ЩЖ. «В целом результаты использования РЙТ при злокачественных образованиях щитовидной железы хотя и многообещающие, но не свидетельствуют о большом проценте излечений за короткое время, в течение которого используется метод», — писал Hertz [64].

В 1950 году американским врачом Benedict Cassen выполнена первая визуализация ЩЖ после введения в организм радиоактивного йода [56]. В 1951 году  $^{131}\text{I}$  стал первым радиофармацевтическим препаратом для лечения заболеваний ЩЖ, одобренным Food and Drug Administration.

В нашей стране начало эндокринологическому направлению в радиационной медицине было положено в 1963 г., когда профессор

А.А. Войткевич получил приглашение возглавить отдел патоморфологии и лабораторию нейроэндокринологии в Институте медицинской радиологии АМН СССР. А.А. Войткевичу принадлежит приоритет в разработке оригинальной схемы нейроэндокринной дезинтеграции в разные периоды лучевой болезни, в частности кинетики пост радиационного восстановления нейронов нейросекреторных ядер, клеток передней доли гипофиза и периферических желез. Под его руководством в период с 1964 по 1972 гг. работал будущий основоположник современной отечественной эндокринологической школы И.И. Дедов (род. 1941 г.), впервые в мировой практике сделавший акцент на изучении острого и хронического влияния внешних (гамма-излучения) и внутренних ( $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{210}\text{Po}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  и др.) источников излучения на нейроэндокринную систему (острая и хроническая лучевая болезнь), механизмы пострadiационного восстановления гипоталамических ядер, аденогипофиза, клеток щитовидной, надпочечных и половых желез, различных тканей-мишеней. В период с 1973 по 1982 гг. И.И. Дедов совместно с В.И. Дедовым продолжали работы по радиационной эндокринологии в лаборатории экспериментальной эндокринологии Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР в Москве, где в 1976 г. он успешно защитил докторскую диссертацию «Нейроэндокринная функциональная система: онто- и филогенетические, радиационные аспекты». Осознавая наступление тераностической эры в медицине и важность экспансивного развития эндокринологической помощи в России, И.И. Дедов в свою бытность директором и президентом ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии в 2015 г. способствовал успешному открытию и запуску в вышеупомянутом учреждении отдела радионуклидной диагностики и терапии (зав. отд. — к.м.н. Шеремета М.С.).

Внедрение РЙТ  $^{131}\text{I}$  в нашей стране с целью лечения заболевания ЩЖ также стало возможным благодаря начинаниям такого выдающегося деятеля отечественной медицины XX века, как Вера Георгиевна Спесивцева (1913-2000) [22]. В.Г. Спесивцева — заслуженный врач РСФСР, видный отечественный терапевт, в период с 1943 по 1964 г. работала в факультетской терапевтической

клинике № 1 ММИ им. И.М. Сеченова под руководством акад. АМН СССР В.Н. Виноградова, где выполнила оригинальные работы по применению радиоактивного йода у больных диффузным токсическим зобом. По данной теме ею впервые в нашей стране были написаны 5 монографий о применении  $^{131}\text{I}$  у больных диффузным токсическим зобом, что позволило клиницистам внедрять тераностические методы в отечественном здравоохранении. В больницах № 23 и 61 г. Москвы под руководством В.Г. Спесивцевой были созданы радиоизотопные лаборатории для диагностики заболеваний щитовидной железы и других патологий.

Таким образом, фундаментальные исследования, проведенные в ядерной физике в 1920-1940-х годах, положили начало принципиально новому направлению — ЯМ [48]. Современные биоэтические принципы требуют при подборе методов лечения не только должного учета критериев таргетной (от англ. target — «прицельный») эффективности и экономической целесообразности, но и обеспечения максимальной безопасности для врача и пациента. Новая медицинская парадигма, тераностика, использует один радионуклидный агент и для терапии, и для диагностики. Термин «тераностика» предложен в 2002 году американским консультантом John Funkhouser, исполнительным директором фирмы PharmaNetics [161]. Одним из первых тераностических агентов стал радиоактивный йод, который с 1940-х годов и по сей день в нашей стране и в мире успешно используется при заболеваниях ЩЖ.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Материалы

#### 2.1.1 Формирование групп пациентов

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.).

Источник 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 эндокринной офтальмопатии.
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 за тромбоцитопению ( $<150 \times 10^9/\text{л}$ ) и лейкопению ( $<3 \times 10^9/\text{л}$ ).

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 РЙТ у пациентов с БГ.*

Проведено продольное, ретроспективное, одноцентровое исследование, в котором изучалась эффективность РЙТ 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 РЙТ 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 продольное, ретроспективное, одноцентровое 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 исследования. 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 4.

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 4 — Дизайн исследования

**Персонализированный подбор активности изотопа<sup>131</sup>I и контроль эффективности лечения радиоактивным йодом гипертиреоза в зависимости от нозологии в детской и взрослой возрастных группах и условиях коморбидности включал 12 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.)**

**1-й этап:** 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).

**2-й этап:** подготовка пациента при совместном участии врача-эндокринолога и врача-радиолога к введению диагностической дозировки РФЛП <sup>131</sup>I согласно следующему алгоритму:

1. Отмена анти tireoidных препаратов: на основе тиамазола и пропилтиоурацила — не менее чем за 3 суток до РЙТ.
2. Отмена синтетических аналогов гормонов ЩЖ на основе левотироксина натрия (L-T4) и лиотиронина (L-T3) не менее 14 дней.
3. Строгое соблюдение низкоiodной диеты  $\geq 3$  дней.
4. Исключение медицинских процедур с применением йодосодержащих рентгенконтрастных веществ на основе йода.
5. Отказ от приема пищи в течение 4 часов до введения РФЛП <sup>131</sup>I.
6. Занесение информации о подготовке заносят в индивидуальную карту дозиметрического планирования пациента.

**3-й этап:** приготовление оператором отделения радионуклидной диагностики и терапии необходимого для визуализации процесса фармакокинетики диагностического рабочего раствора  $^{131}\text{I}$  (активностью в диапазоне 5-15 МБк). Для приготовления раствора в условиях соблюдения правил асептики и антисептики шприцом из материнского флакона забирают 5-15 МБк и помещают забранную жидкость во флакон с диагностическим рабочим раствором. Путем добавления 0,9% NaCl объем раствора доводится до 10 мл. Флакон подписывается лично оператором с указанием активности и времени приготовления диагностического рабочего раствора для введения.

**4-й этап:** введение диагностического рабочего раствора  $^{131}\text{I}$  в организм пациенту. Пациенту в очном порядке озвучивается алгоритм и цели предстоящей процедуры, с последующей подписью добровольного информированного согласия на проведение процедуры дозиметрического планирования с введением диагностического рабочего раствора  $^{131}\text{I}$  при условии согласия пациента. Оператор выдает пациенту лично в руки одноразовые стерильные перчатки вместе с флаконом, перорально под визуальным контролем вводят рабочий раствор объемом от 5 до 10 мл, активности РФЛП  $^{131}\text{I}$  А0 от 5 до 15 МБк. Активность рабочего раствора измеряют с использованием доз калибратора, с относительной погрешностью определения не более 5%, после чего тара обратно передается оператору для измерения остаточной активности во флаконе на дозовом калибраторе. После введения рабочего раствора РФЛП  $^{131}\text{I}$  человеку перорально вводят 100 мл жидкости, предпочтительно воды, с ограничением опорожнения мочевого пузыря человека до завершения регистрации данных фармакокинетики  $^{131}\text{I}$ . Время приема и введенная активность  $^{131}\text{I}$  заносится в карту дозиметрического планирования.

**5-й этап:** подготовка оборудования эмиссионной визуализации. В рамках соблюдения правил техники безопасности после включения оператором технического средства эмиссионной визуализации производится проверка концевых датчиков обеспечения безопасности. После установки

устройств для получения параллельных пучков частиц (коллиматоров) производится введение медицинских данных человека в станцию управления техническим средством эмиссионной визуализации, а также выбор протокола регистрации данных фармакокинетики  $^{131}\text{I}$ .

**6-й этап:** регистрация фармакокинетических данных  $^{131}\text{I}$  методом эмиссионной визуализации. Выбор метода регистрации данных фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  осуществляется по алгоритму (см. Приложение Г), учитывающему объем щитовидной железы и пожелания пациента.

После выбора пациентом метода регистрации визуализации пациент после введения диагностического рабочего раствора  $^{131}\text{I}$  приглашается на проведение сцинтиграфии по планарной (в режиме «все тело») и статической (области шеи) методике по алгоритму:

- Временной ресурс <2 часов на 1-2 ч. после введения  $^{131}\text{I}$  — сцинтиграфия; на 5-7-й, 23-25-й, 47-49-й часы — прогностическое моделирование.
- Временной ресурс 2-24 часов — на 1-2 ч. после введения  $^{131}\text{I}$  — визуализация; далее в зависимости от объема щитовидной железы — статическая сцинтиграфия: при общем объеме ЩЖ <43 мл — на 23-25-й час, >43 мл — на 5-7-й час.
- Временной ресурс >48 часов — визуализация проводится на 5-7-й, 23-25-й, 47-49-й часы.

Полученные в ходе эмиссионной визуализации данные экспортируются в ЭВМ-формате DICOM.

**7-й этап:** 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. Для выполнения данной задачи оператором фиксируется зависимость поправки значений от размера ЩЖ и рассчитывается погрешность к счету для заданного объема тиреоидной ткани.

**8-й этап:** ЭВМ-опосредованное вычисление характеристик фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  — индексов тиреоидного накопления. Внесенные оператором файлы DICOM обрабатываются средствами пакета прикладных программ для решения технико-вычислительных задач Matlab с последующим определением: 1) индекса тиреоидного накопления  $^{131}\text{I}$  на 1-2-й час ( $I^{I-131}1-2, [\%]$ ); 2) индекса тиреоидного накопления  $^{131}\text{I}$  на 5-7-й час ( $I^{I-131}5-7, [\%]$ ); 3) индекса тиреоидного накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  на 23-25-й час ( $I^{I-131}23-25, [\%]$ ); 4) индекса тиреоидного накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  на 47-49-й час ( $I^{I-131}47-49, [\%]$ ). Рассчитанные характеристики фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  заносят в карту дозиметрического планирования.

**9-й этап:** определение функционального объема ткани ЩЖ. Вычисление данного показателя производят путем суммации усредненных результатов ультразвукового и сцинтиграфического исследований.

**10-й этап:** выбор персонализированного критерия достижения эффекта лечения по специальному алгоритму (см. Приложение Д). Наличие у пациентов хотя бы 1 из таких критериев, как: ЭОП, значение удельного индекса накопления  $^{99\text{mTc}}$ -пертехнетата ( $TU^{Tc-99m}$ )  $>0,5\%$  (из расчета на 1 мл тиреоидной ткани), анамнестических данных за рецидив гипертиреоза в исходе снижения/отмены тиреостатиков, предшествующей терапии пропилтиоурацилом — показанием к назначению терапии радиоактивным йодом (из расчета поглощения 1,5 Гр/час (DR) или в суммарной дозировке 55 Гр за 48 часов (D48)). При отсутствии хотя бы одного из вышеперечисленных критериев показано назначение поглощаемой дозы из расчета 2 Гр/ч или суммарной 48-часовой дозы (D48) 73 Гр.

**11-й этап:** определение индивидуальной дозировки  $^{131}\text{I}$  для проведения радиойодтерапии гипертиреоза человека. Полученные в ходе сцинтиграфической визуализации числовые значения индексов тиреоидного накопления на 1-2-й, 5-7-й, 23-25-й, 47-49-й часы обрабатываются в программе Mat lab, где выводятся в виде точек системы координат, соединенных между собой при помощи биэкспоненциальной (двухфазной) прямой. На основании



определения максимального индекса тиреоидного накопления и площади под фармакокинетической кривой выведения  $^{131}\text{I}$  за 48 часов отдельно рассчитываются суммарные активности  $^{131}\text{I}$  по критериям DR ( $A_{\text{DR}}$ ) и  $D_{48}(A_{D48})$ . В случае если соотношение активностей удовлетворяет условиям неравенства  $A_{\text{DR}} > A_{D48}$ , за критерий эффективности терапии радиоактивным йодом принимается назначение индивидуальной активности ( $A_{\text{инд}}$ ), равной  $A_{D48}$ . В случае если соотношение активностей не удовлетворяет условиям вышеуказанного неравенства, за критерий эффективности принимается назначение индивидуальной активности ( $A_{\text{инд}}$ ) равной  $A_{\text{DR}}$  (см. Приложение Е).

**12-й этап:** критериями недопуска пациента к введению индивидуальной дозировки являются следующие состояния:

- отказ пациента от отмены тиреостатических препаратов: на основе тиамазола и пропилтиурацила не менее чем 3 суток;
- отказ пациента от отмены препаратов левотироксина натрия (L-T4) и лиотиронина (L-T3);
- несоблюдение пациентом низкоiodной диеты  $\geq 3$  дней;
- проведение медицинских процедур с применением йодсодержащих рентгенконтрастных веществ;
- прием пищи в течение 4 часов до введения препарата  $^{131}\text{I}$ ;
- непредоставление справки об отсутствии беременности.

Пересмотр индивидуальной дозировки  $^{131}\text{I}$  пациента требуется в случае обнаружения у пациента таких состояний, как:

- выявление прогрессирующей декомпенсации тиреотоксикоз-ассоциированного заболевания (заболевания сердечно-сосудистой системы, поражения печени);
- наличие объективных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, АД, ЧСС) либо функции печени (АЛТ, АСТ).

При условии допуска пациента к процедуре в условиях операторского

помещения отделения радионуклидной диагностики и терапии с использованием автоматизированного технического средства производится приготовление капсулы  $^{131}\text{I}$ . Вначале устанавливается материнский флакон с раствором  $^{131}\text{I}$  высокой концентрации ( $\geq 37$  ГБк/мл) объемом не менее 0,4 мл. В кассету помещается 3 тестовые капсулы на позиции № 1, 2, 3 из 6 имеющихся. Оператором в программу управления для каждой капсулы заносится значение активности 500 МБк. После приготовления 3 капсул, для каждой из них в доз-калибраторе отдельно измеряется активность каждой капсулы. При нахождении отклонений полученных активностей от первоначально заданной с учетом среднего арифметического отклонения ( $\pm\text{SD}$ ) в программу управления по заказ-заявке на приготовление капсул и при согласовании с лечащими врачами вносятся новые значения активности. После коррекции приготавливают капсулы с окончательной индивидуальной дозировкой РФЛП  $^{131}\text{I}$ . Активность каждой капсулы измеряется оператором в доз-калибраторе.

**13-й этап:** настройка индивидуальной дозиметрической системы. В целях обеспечения безопасности в качестве медицинского индивидуального дозиметра используется антропоморфный органотропный радиодозиметрический фантом серии АРДФЭС, содержащий модель эндокринной системы человека, имеющий в составе наливную имитацию ЩЖ различного объема, мочевого пузыря и почки (Патент «Способ определения индивидуальной активности  $^{131}\text{I}$ -йода для проведения радиойодтерапии тиреотоксикоза и прогнозирования времени достижения безопасного уровня активности  $^{131}\text{I}$ -йода в организме пациента» (2722568 С1, 01.06.2020. Заявка № 2019145354 от 31.12.2019)). Данное оборудование позволяет проводить калибровку, градуировку средств дозиметрического контроля активности радионуклидов в теле и органах человека (см. Приложение Ж, И).

Применение мультифокальной дозиметрии позволяет осуществлять регистрации на уровне шеи и мочевого пузыря с поправкой на их взаимное влияние. Таким образом, достигается максимально высокая точность

мониторинга индивидуальной фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  у каждого пациента. При недостижении запланированного критерия эффективности радиойодтерапии оператор сообщают лечащему врачу с дальнейшим принятием коллегиального решения назначаемой активности  $^{131}\text{I}$  и стратегии ведения пациента с гипертиреозом.

### 2.1.2 Критерии постановки диагноза

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 многоузлового токсического зоба (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 определяются 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 УЗИ-исследования.

Постановка диагноза ЭОП проводилась на основании характерной

клинической картины, данных осмотра офтальмолога, оценки параметров активности и тяжести, МРТ- или КТ-визуализации орбит.

## 2.2 Методы исследования

В группах динамического наблюдения обследования проводились по следующему протоколу:

- Постановка диагноза УТЗ, МТЗ, БГ, ЭОП и контроль лечения проводились на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.
- Объективное обследование включало сбор жалоб, анализ анамнестических данных, осмотр и пальпация области шеи и регионарных лимфатических узлов.
- Сбор демографических и анамнестических данных: осуществлялся по данным предоставленных медицинских заключений из базы данных медицинской информационной системы (МИС) qMS (Россия). Основными параметрами выступали половая принадлежность, длительность тиреостатической терапии, частота рецидива гипертиреоза при снижении дозы тиреостатика, ЭОП, прием статинов.
- Лабораторное исследование: проводилось на базе клинко-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лаб., к.м.н. Никанкина Л.В.). Оценка функции ЩЖ — уровень ТТГ, свТЗ, свТ4 — определялись методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Architect (Abbott Diagnostics, США). Референсные значения для базального ТТГ 0,25-3,5 мМЕ/л, свТ4 9,0-20,0 пмоль/л, свТЗ 2,5-5,5 пмоль/л. АТ к рТТГ (референсные значения 0,00-1,75 МЕ/л) и витамин D (референсные значения 30-100 нг/мл) определяли методом электрохемилюминесцентного анализа на иммунохимическом автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Германия). Оценку липидного обмена — уровень ЛПНП, ЛПВП,

холестерина общего, триглицеридов — определяли методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Architect (Abbott Diagnostics, США). Референсные значения для витамина D 0,25-3,5 /л, ЛПНП 1,1-3 ммоль/л, ЛПВП 2,5-5,5 ммоль/л, холестерина общего 3,3-5,2 ммоль/л, триглицеридов 0,1-1,7 ммоль/л.

- Иммунологическое исследование: проводилось на базе клинко-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лаб., к.м.н. Никанкина Л.В.). Содержание в образцах сыворотки определяли с помощью коммерческих наборов фирмы BenderMedSystems GmbH (Австрия). Содержание IgG4, растворимых рецепторов (sIL-6R), трансформирующего ростового фактора бета (TGFbeta1) в образцах сыворотки определяли с помощью коммерческих наборов фирмы BenderMedSystems GmbH (Австрия), sTNF $\alpha$ -RI и sTNF $\alpha$ -R2 — наборами R&Dsystems (США-Канада), IgG — набором Seramun Diagnostica GmbH (Германия), sIL-2R — набором RayBiotech (США). Все вышеуказанные исследования выполняли методом иммуноферментного анализа, измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer). Иммунологические лабораторные исследования

- Ультразвуковое исследование с целью измерения объема ЩЖ (см<sup>3</sup>), описания размеров ЩЖ выполнено на ультразвуковом сканере Toshiba Aplio 790 (Япония) датчиком переменной частоты 7,5-10 МГц с применением цветовой доплерографии на базе отделения ультразвуковой диагностики ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав., к.м.н. Солдатова Т.В.).

- С целью определения точного объема искомого участка тиреоидной ткани ультразвуковым датчиком с применением программного интерфейса регистрировались поперечный, продольный, глубинный размеры участков тиреоидной ткани. Сцинтиграфическим методом определялись поперечный и продольный размеры участков тиреоидной ткани. Искомый объем участков тиреоидной ткани определялся с учетом ультразвуковых

(УЗИ) и скинтиграфических параметров (СЦ) по представленной ниже формуле X:

$$V_k = 0,24 \cdot (x_k^{\text{УЗИ}} \cdot y_k^{\text{УЗИ}} \cdot z_k^{\text{УЗИ}}) + 0.163 \cdot \sqrt[3/2]{0.785 \cdot x_k^{\text{СЦ}} \cdot y_k^{\text{СЦ}}}, \quad (6)$$

где  $x_k^{\text{УЗИ}}$ ,  $y_k^{\text{УЗИ}}$ ,  $z_k^{\text{УЗИ}}$  — продольный, поперечный и глубинный размеры участка тиреоидной ткани, определенные ультразвуковым методом соответственно;  $x_k^{\text{СЦ}}$ ,  $y_k^{\text{СЦ}}$  продольный, поперечный размеры тиреоидной ткани, определенные скинтиграфическим методом соответственно.

- Скитиграфическое исследование с  $^{131}\text{I}$  проводилось с использованием технического средства (ОФЭКТ GE Discovery NM 630), со стационарным управлением и оформлением протоколов исследований на базе отделения радионуклидной диагностики и терапии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав., к.м.н. Шеремета М.С.). Протокол исследования фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  включал поочередные получения первого изображения всего тела с матрицей 1024x256 со скоростью движения стола 30 см/мин на 1-2-й час после введения  $^{131}\text{I}$ , второго и третьего статических изображения области ЩЖ на 5-7-м и 23-25-м часе с матрицей 256x256, временем экспозиции 120 секунд и четвертого изображения всего тела с матрицей 1024x256 со скоростью движения стола 30 см/мин на 47-49-м часе.

- Стандартное офтальмологическое исследование выполнялось на базе отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отд. д.м.н. Липатов Д.В.): визометрия, определение уровня внутриглазного давления, биомикроскопия переднего отдела глаза, экзоофтальмометрия, компьютерная периметрия, биомикроскопия хрусталика и стекловидного тела с помощью щелевой лампы, обратная и прямая офтальмоскопия. Диагноз ЭОП верифицировали соответственно рекомендациям EUGOGO [50; 61]. Тяжесть ЭОП оценивалась по классификации NOSPECS EUGOGO [50; 61]. Активность ЭОП оценивалась по шкале клинической активности CAS EUGOGO [50; 61].

- МСКТ и МРТ орбит проводились в отделе лучевой диагностики ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделом с 1998 по 2022 г. — д.м.н. Воронцов А.В., с 2023 г. — к.м.н. Тарбаева Н.В.) на 64-срезовом компьютерном томографе Optima CT660 (GE Healthcare) и магнитно-резонансном томографе Optima MR450w 1.5T (GE Healthcare) со сканированием в автоматическом режиме. Принимая во внимание возможность разной выраженности патологического процесса в обеих орбитах, каждую орбиту оценивали отдельно в 3 проекциях: аксиальной, корональной, сагиттальной [8].

- Дозиметрическое планирование, т.е. совокупность анамнестических, демографических, радиационных и фармакокинетических данных, необходимых для осуществления эффективной персонализированной радиоiodтерапии гипертиреоза, осуществлялось на базе отделения радионуклидной диагностики и терапии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав., к.м.н. Шеремета М.С.). Проводилась оценка таких параметров, как индекс тиреоидного накопления ЩЖ  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата на 15-25-й минуте, индексы тиреоидного накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  на 1-2-м, 5-7-м, 23-25-м, 47-49-м часах после введения  $^{131}\text{I}$ , индекс максимального тиреоидного накопления  $^{131}\text{I}$ , время максимального тиреоидного накопления  $^{131}\text{I}$ , индекс суммарного тиреоидного накопления  $^{131}\text{I}$  за 48 часов после введения дозировки радиофармпрепарата. С целью определения фармакокинетических характеристик применялась графическая визуализация дифференциальных уравнений четырехкамерной модели распределения  $^{131}\text{I}$  в организме [83]. Для наглядного отображения поступления и выведения в рамках фармакокинетического распределения  $^{131}\text{I}$  использовалась четырехкамерная модель (см. Приложение К).

Для определения коэффициента накопления дозы в заданном объеме ЩЖ применен метод моделирования распространения элементарных частиц. В качестве инструментария были использованы возможности среды программирования GATE — консольно-графическое приложение с

заложенными математическими основами распространения и взаимодействия элементарных частиц [66]. В целях геометрического моделирования модели ЩЖ, была принята примитивная модель вращения эллипсоида.

В рамках решения вопроса об оценке трассировки распространения  $\gamma$ - и  $\beta$ -частиц были использованы алгоритмы модели Ливермора, подразумевающие верхний универсальный предел ограничения энергии 100 ГэВ, в качестве нижнего: для  $\gamma$ -излучения — 250 эВ, 10 КэВ — для электронов, 1,022 МэВ — для аннигиляции [75; 80].

В рамках соблюдения принципов тераностической безопасности с учетом полученного значения  $A_{\text{инд}}$  определяют время достижения безопасной активности  $^{131}\text{I}$  в организме пациента для населения. Для решения данной задачи необходимо определение постоянной эффективного выведения ( $\lambda_{\text{эф}}$ ) путем аппроксимирования массива  $\bar{A}_1^6$  с помощью моно-экспоненциальной функции  $F(t) = A_0 \cdot e^{\lambda_{\text{эф}} t}$ . Для вычисления прогнозируемого времени достижения безопасного уровня активности  $^{131}\text{I}$  (Т) в организме человека после введения индивидуальной дозировки  $^{131}\text{I}$  проводится расчет по логарифмической формуле:

$$T = \frac{1}{\lambda_{\text{эф}}} \ln \frac{A_{\text{н}}}{A_{\text{инд}}}, \quad (7)$$

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

Для определения характеристик фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  экспериментальные данные фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$ , приведенные к активности РФЛП  $^{131}\text{I}$ , аппроксимируют би-экспоненциальной зависимостью, формируют вектор  $A_2(t)$  активности  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ с указанием значения на каждый час после введения.

Вектор активности используют для определения характеристик фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  за первые 48 часов регистрации. Для этого в векторе определяют максимальное значение активности  $^{131}\text{I}$ ,  $A_2^{\text{max}} = \max(A_2)$ .



Далее определяют индекс максимального тиреоидного накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$ , с учетом введенной пероральной активности РФЛП  $A_0$ , по формуле:

$$MU = \frac{A_2^{max}}{A_0}. \quad (8)$$

Индекс суммарного тиреоидного накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  рассчитывают по формуле:

$$IU = \frac{\sum_1^{48} A_2(t)}{\sum_1^{48} A_0(t)}, \quad (9)$$

отношение сумм индексов тиреоидного накопления РФЛП  $^{131}\text{I}$  за период от введения до 48 часов после введения в щитовидной железе и теле.

**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  $Me [Q_1; Q_3]$ , 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 Краскелла-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.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Анализ эффективности РЙТ у пациентов с БГ

#### 3.1.1. Результаты исследования эффекта РЙТ в группе взрослых пациентов с БГ

Размер выборки пациентов с БГ без ЭОП составил 479 пациентов. Средний возраст составил 44 года в диапазоне от 18 и до 87 лет, 403 (84%) женщины и 76 (16%) мужчин. Длительность лечения тиреотоксикоза до проведения РЙТ составила 35 [12; 60] и варьировала от 1-468 месяцев. Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Исходные клинические характеристики взрослых пациентов с БГ без ЭОП (n=479)

Признак	Проведена однократная РЙТ (n=479)	
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)
<b>Демографические характеристики</b>		
Возраст, лет	47 9	44 [32; 56]
Мужской пол, чел.	47 9	76 (16%)
<b>Данные анамнеза</b>		
Длительность тиреостатической терапии, мес	45 8	35 [12; 60]
Рецидив тиреотоксикоза, чел.	38 0	170 (45%)
<b>Инструментальные показатели</b>		
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	47 9	21,9 [14,8; 33,4]
<b>Гормональные показатели</b>		
ТТГ, мЕд/л	47 4	0,040 [0,005; 1,060]
свТ <sub>4</sub> , пМ/л	47 5	15,40 [11,70; 22,35]
свТ <sub>3</sub> , пМ/л	46 4	5,50 [4,20; 8,40]
АТ-рТТГ, Ед/л	41 8	5,30 [2,07; 13,00]
<b>Характеристики дозиметрического планирования</b>		
Объем ЩЖ по сцинтиграфии, мл	46	23,555 [16,295; 42,485]

	4	
<i>Продолжение таблицы 1</i>		
Индекс захвата, %	47 9	5,8 [3,5; 10,9]
Захват, правая доля, %	47 9	52 [48; 56]
Захват, левая доля, %	47 9	48 [44; 52]
MUT – время мах накопления, ч	35 2	11 [8; 16]
MU – мах захват, %	35 2	49 [42; 54]
IU – интегральный захват, %	35 2	53 [44; 60]
Фактическая активность <sup>131</sup> I, МБк	47 9	740 [550; 920]
Удельная активность, МБк/ч	35 2	15,80 [11,88; 21,68]
Удельный индекс тиреоидного накопления	47 9	0,28 [0,17; 0,46]
Мощность поглощенной дозы, Гр/ч	35 2	1,71 [1,28; 2,34]
Расчет персонализированной дозы, чел.	47 9	352 (73%)

В группе пациентов, прошедших курс РЙТ, были детально проанализированы функция ЩЖ и характеристики дозиметрического планирования. Дозиметрическое планирование прошли 352 (73%) пациента.

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 доступные данные по уровню ТТГ у 302 пациентов. Гипотиреоз зарегистрирован у 282/302 (93%) пациентов, эутиреоз — у 11/302 (4%), гипертиреоз — у 9/302 (3%). Динамика функции щитовидной железы представлена на рисунке 5.

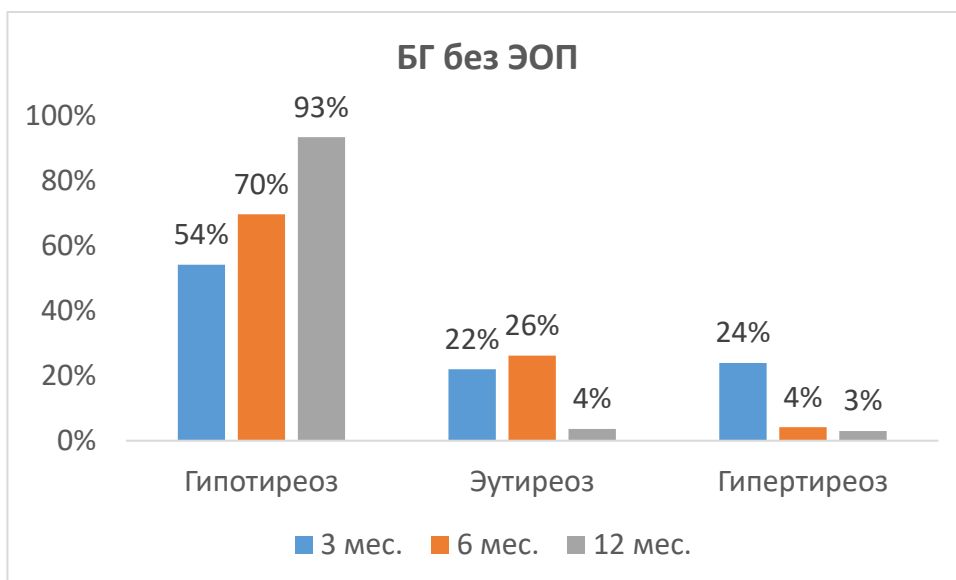


Рисунок 5 — Динамика функции щитовидной железы у пациентов с БГ без ЭОП

На рисунке 6 проиллюстрирована доля пациентов с отсутствием гипо-/эутиреоза (то есть с наличием гипертиреоза) в разные промежутки времени после проведения РЙТ.

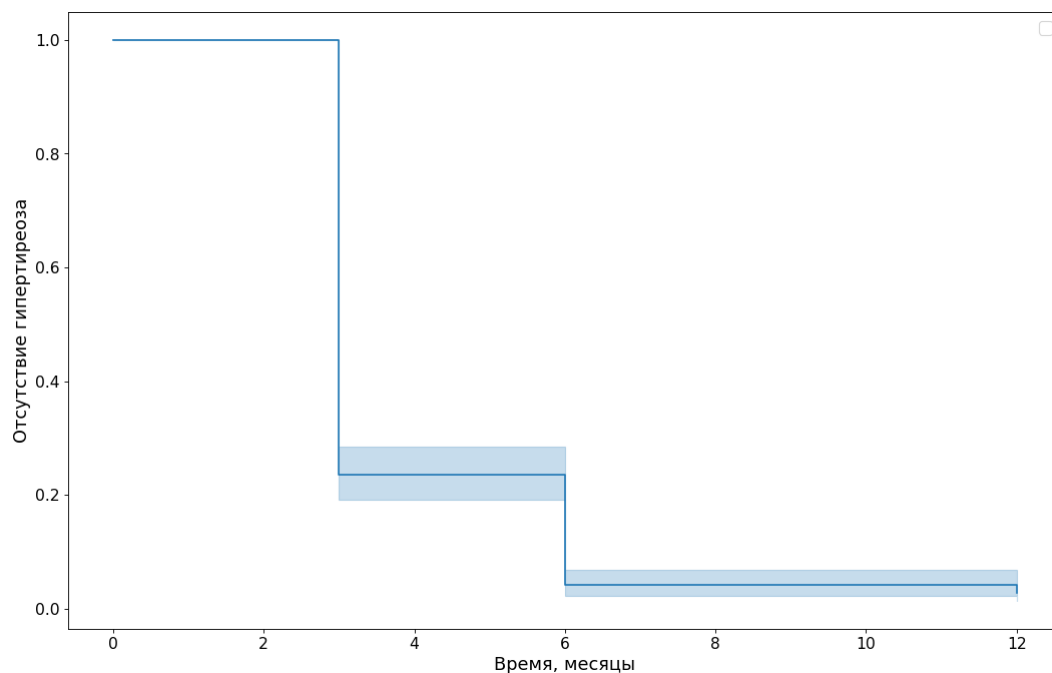


Рисунок 6 — Доля пациентов с отсутствием гипо-/эутиреоза после 1 сеанса терапии  $^{131}\text{I}$  в течение 12 месяцев (метод Каплана-Майера)

Среди пациентов, получивших РЙТ в анамнезе, был проведен отдельный анализ волюметрических данных (см. рисунок 7). 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 радиойод-индуцированной редукции объема ЩЖ варьировала у разных пациентов от 6,8% до 98,5% (64,3 [43,2; 79,6] %).

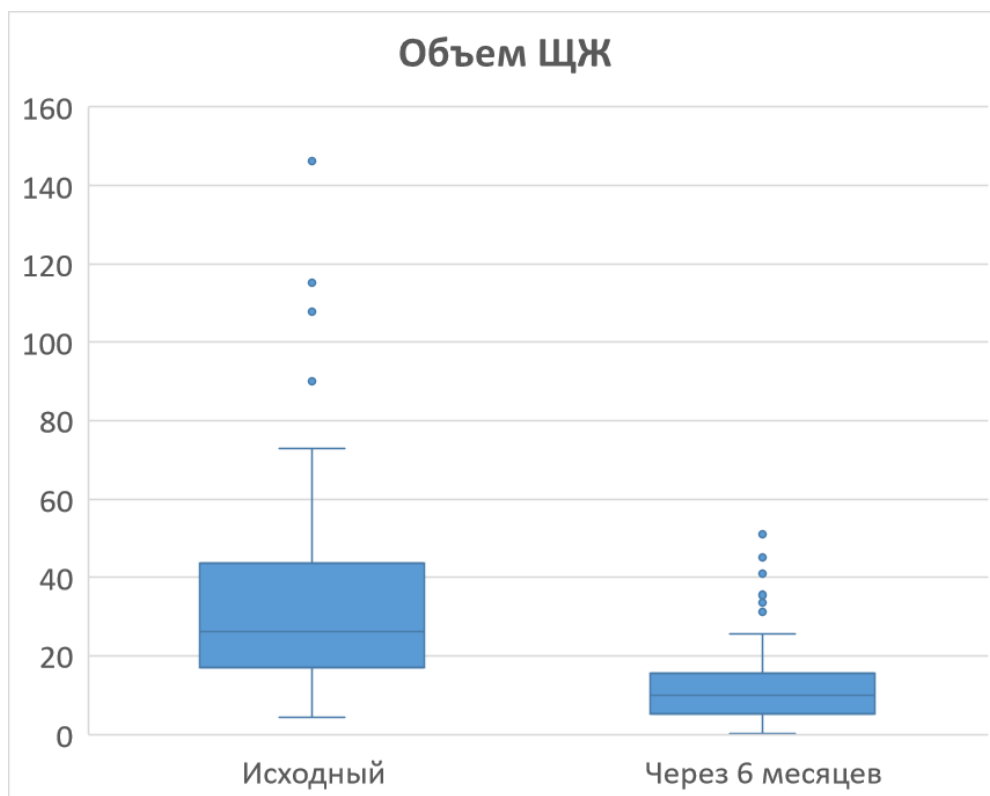


Рисунок 7 — Объем ЩЖ до и через 6 месяцев после проведения РЙТ. Верхняя и нижняя граница прямоугольников соответствует первому и третьему квартилям, отрезок внутри прямоугольника — второму квартилю (медианному значению). Горизонтальные черточки соответствуют 95 процентилю, выбросы указаны кружочками. Снижение объема ЩЖ после лечения было статистически значимым,  $p < 0,001$  согласно критерию Вилкоксона для связанных выборок

Был проведен сравнительный анализ пациентов с БГ с проведенной однократной РЙТ, достигших и не достигших гипо-/эутиреоза через 6 месяцев, по исходным характеристикам. Результат сравнительного анализа

представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Сравнительный анализ пациентов с БГ с проведенной одной РЙТ, достигших и не достигших гипо-/эутиреоза в течение 6 месяцев, по исходным характеристикам (n=313)

Признак	Гипо-/эутиреоз (n=300)		Гипертиреоз (n=13)		p
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
<b>Демографические характеристики</b>					
Возраст, лет	300	43 [31; 56]	13	37 [28; 45]	0,163 <sup>1</sup>
Мужской пол, чел.	300	48 (16%)	13	4 (29%)	0,261 <sup>2</sup>
<b>Инструментальные показатели</b>					
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	300	21,1 [14,0; 33,2]	13	43,1 [34,1; 55,3]	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Гормональные показатели</b>					
ТТГ, мЕд/л	299	0,030 [0,005; 1,030]	13	0,005 [0,002; 0,300]	0,091 <sup>1</sup>
свТ4, пМ/л	299	15,86 [12,00; 22,60]	13	16,29 [13,10; 24,46]	0,341 <sup>1</sup>
свТ3, пМ/л	294	5,60 [4,20; 8,45]	13	8,30 [4,53; 14,59]	0,067 <sup>1</sup>
АТ-рТТГ, Ед/л	275	5,16 [1,95; 13,06]	12	4,49 [1,55; 40,00]	0,523 <sup>1</sup>
<b>Характеристики дозиметрического планирования</b>					
Объем ЩЖ по сцинтиграфии, мл	48	24,31 [17,08; 39,69]	2	65,91; 56,47	–
Индекс захвата, %	300	5,7 [3,3; 10,1]	13	13,9 [6,4; 22,2]	0,002 <sup>1</sup>
Захват, правая доля, %	300	52 [48; 57]	13	52 [50; 56]	0,594 <sup>1</sup>
Захват, левая доля, %	300	48 [43; 52]	13	48 [44; 50]	0,606 <sup>1</sup>
MUT – время мах накопления, ч	71	11 [8; 16]	0	–	–
MU – мах захват, %	71	49 [42; 54]	0	–	–
IU – интегральный захват, %	71	52 [43; 59]	0	–	–
Фактическая активность <sup>131</sup> I, МБк	300	740 [550; 930]	13	740 [550; 1100]	0,728 <sup>1</sup>
Удельная активность, МБк/мл	71	16,95 [13,02; 22,84]	0	–	–
Удельный индекс тиреоидного накопления	300	0,28 [0,16; 0,47]	13	0,27 [0,21; 0,56]	0,611 <sup>1</sup>
Мощность поглощенной дозы, Гр/ч	71	1,83 [1,41; 2,47]	0	–	–
Расчет персонализированной дозы, чел.	300	71 (24%)	13	0 (0%)	0,046 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>U-тест

<sup>2</sup>Точный критерий Фишера

Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/18=0,003$

Было обнаружено, что у пациентов, достигших гипо-/эутиреоза в течение 6 месяцев после РЙТ, наблюдался статистически значимо меньший объем ЩЖ и индекс захвата; на уровне статистической тенденции большая

частота персонализированной дозиметрии.

Так как группы с гипо-/эутиреозом и гипертиреозом через 6 месяцев продемонстрировали статистически значимые различия по волюметрическим и дозиметрическим (индекс захвата) показателям, был проведен ROC-анализ этих двух показателей (рисунок 8, 9).

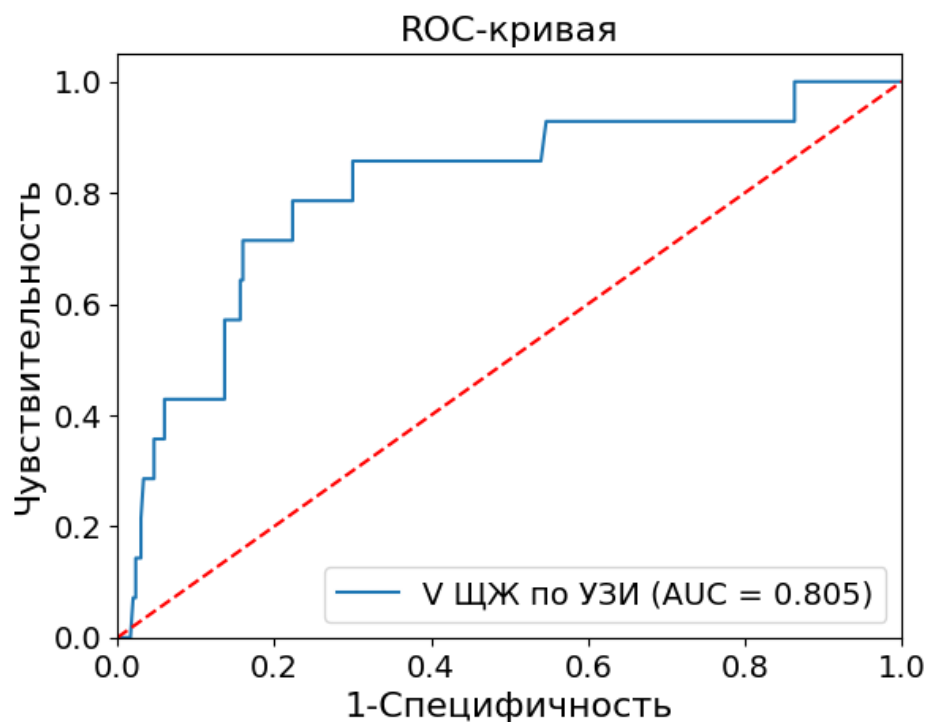


Рисунок 8 — ROC-анализ объема ЩЖ по УЗИ у пациентов с БГ без ЭОП для предсказания достижения гипо-/эутиреоза после РЙТ через 6 месяцев

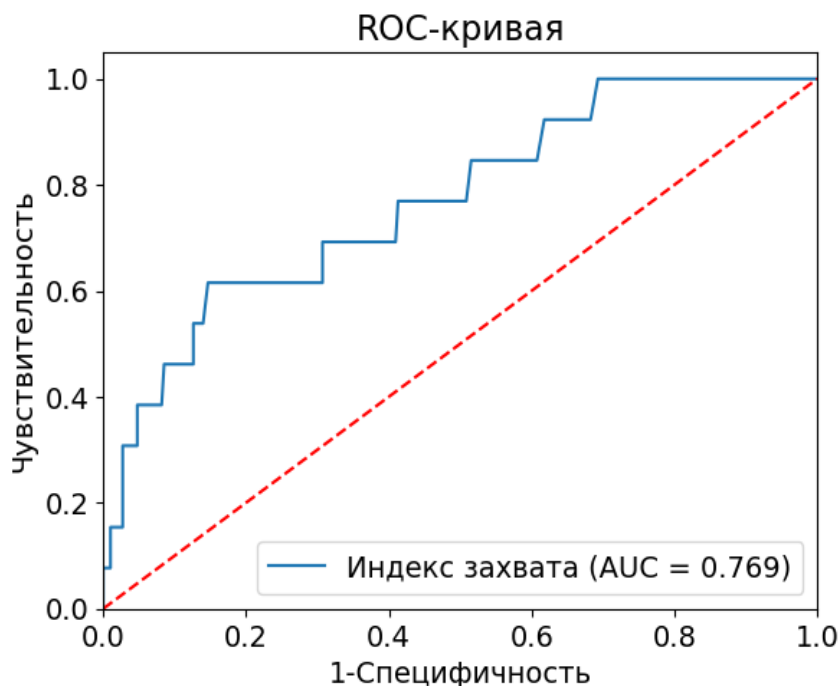


Рисунок 9 — ROC-анализ индекса захвата у пациентов с БГ без ЭОП для предсказания достижения гипо-/эутиреоза после 1 РЙТ через 6 месяцев

По данным, представленным на рисунке 9, AUC=0,769 (95% ДИ: 0,617-0,922), что соответствует средней диагностической способности. Согласно индексу Юдена, отрезная точка равна 13,5. Согласно найденной отрезной точке, были выделены 2 подгруппы — пациенты с индексом захвата  $\leq 13,5\%$  и  $>13,5\%$ . В первой подгруппе гипо-/эутиреоз был достигнут у 259/265 (98%) пациентов, во второй — у 41/48 (85%).

Согласно найденным отрезным точкам, была сформирована подгруппа, в которой частота неэффективности терапии  $^{131}\text{I}$  была статистически значимо выше в 12 раз (25% против 2,11%,  $<0,001$ , точный критерий Фишера, рисунок 10): 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.



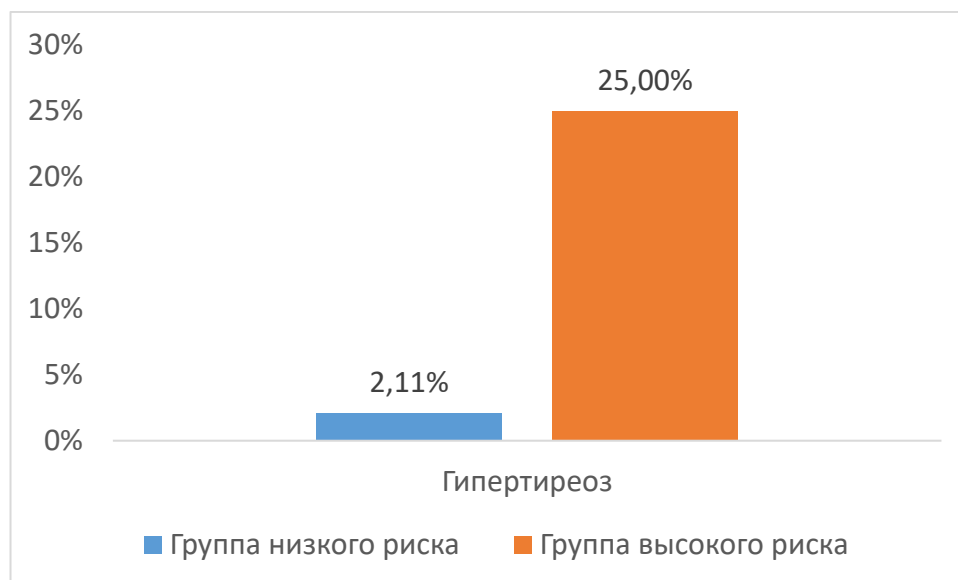


Рисунок 10 — Частота гипертиреоза после РИТ в группе низкого риска абляции и группе высокого риска абляции

Матрица классификации представлена в таблице 3.

Таблица 3 — 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>
<b>Группа высокого риска абляции (n=28)</b>	7	21
<b>Группа низкого риска абляции (n=285)</b>	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 РИТ выше в 15,5 раз (ОШ = 15,5, 95% ДИ: 4,78-50,30).

Частота назначения персональных дозировок РИТ в подгруппе с повышенным риском и обычным риском значимо не различалась в соответствии с точным критерием Фишера (6 (21%) против 65 (23%),

( $p=1,000$ ). Данный фактор никоим образом не повлиял на частоту эффективности в группах.

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 11.

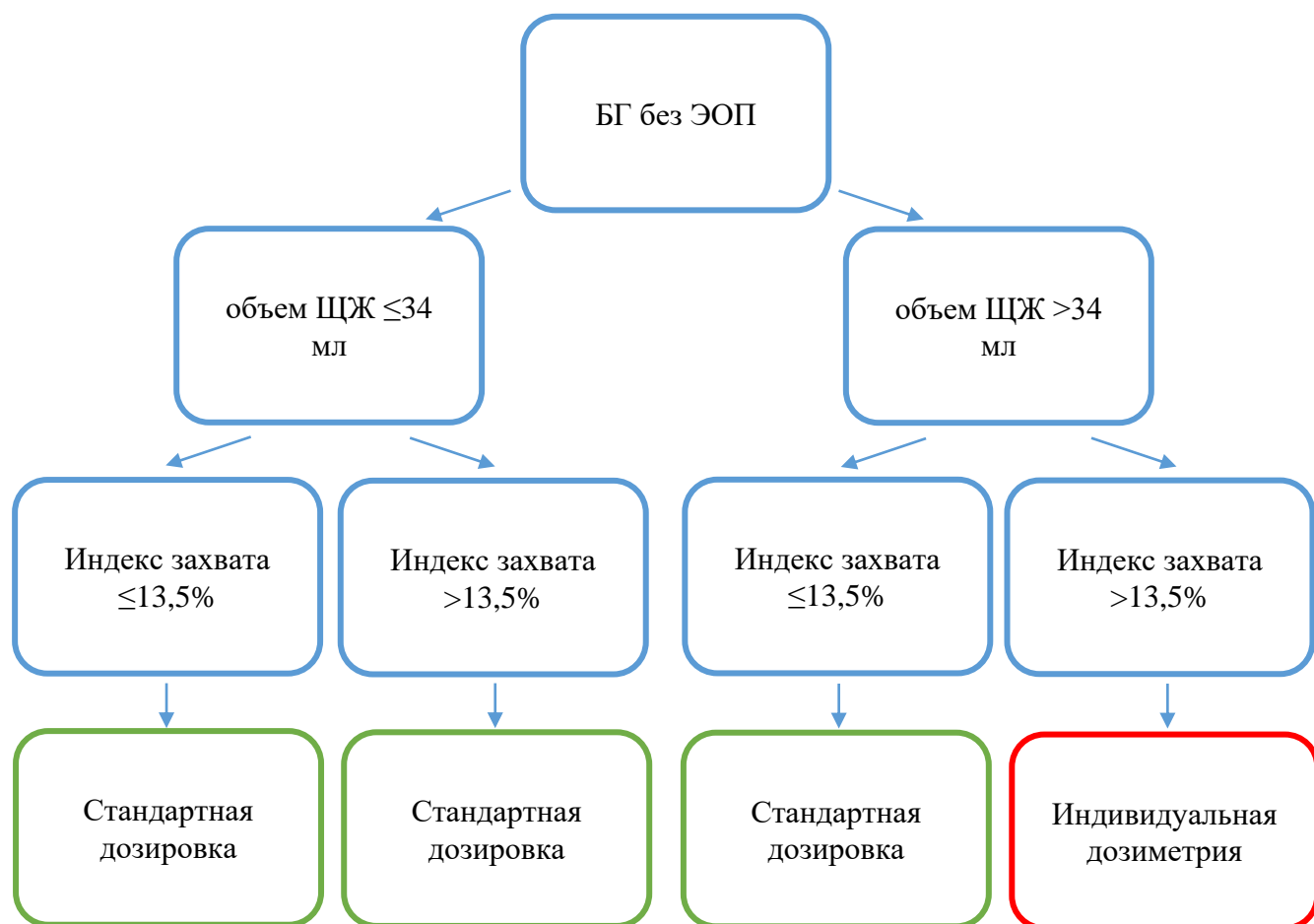


Рисунок 11 — Алгоритм назначения индивидуальной дозиметрии пациентам с БГ без ЭОП

### 3.1.2. Результаты исследования эффекта РЙТ в группе взрослых пациентов с БГ и ЭОП

Первоначальная выборка включала 137 пациентов (274 орбиты) с БГ в состоянии эутиреоза и субклинического тиреотоксикоза и ЭОП в низкоактивной (CAS 3-4) и неактивной фазе (CAS 0-2), направленных на проведение РЙТ.

Средний возраст составил 54 года в диапазоне от 18 и до 83 лет, 111 женщин и 21 (16%) мужчина. Длительность лечения тиреотоксикоза до проведения РЙТ составила 5 [2; 13] и варьировала от 5-312 месяцев. Неактивная фаза ЭОП наблюдалась у 74%, низкоактивная фаза — у 26%. Пациенты в активной фазе (CAS 5-7) на РЙТ не направлялись. Легкую степень тяжести ЭОП имели 39%, среднюю — 47%, тяжелую — 13%. На снижение зрения жаловались 36%. Диплопия отмечалась у 26% и косоглазие — у 11%. Исходные клиническо-иммунологические и офтальмологические характеристики пациентов с БГ и ЭОП до проведения РЙТ представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Исходные клинические и офтальмологические характеристики пациентов с БГ и ЭОП до проведения РЙТ (n=137)

Признак		Проведена однократная РЙТ (n=137)	
		N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)
<b>Демографические характеристики</b>			
Возраст, лет		137	53 [42; 61]
Мужской пол, чел.		137	22 (16%)
<b>Данные анамнеза</b>			
Длительность тиреостатической терапии, мес.		137	5 [2; 13]
Рецидив тиреотоксикоза при снижении дозы тиреостатика, чел.		135	86 (64%)
<b>Офтальмологические характеристики</b>			
CAS, баллы	Неактивная	137	101 (74%)
	Низкоактивная		36 (26%)
Тяжесть ЭОП, чел.	Легкая	137	54 (39%)
	Средняя		65 (47%)
	Тяжелая		18 (13%)
Покраснение век		137	14 (10%)

Продолжение таблицы 4

Покраснение конъюнктивы	137	110 (80%)
Отек век	137	68 (50%)
Снижение зрения	137	49 (36%)
Диплопия, чел.	137	35 (26%)
Косоглазие, чел.	137	15 (11%)
<b>Инструментальные показатели</b>		
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	137	23,5 [16,2; 35,0]
<b>Гормональные показатели</b>		
ТТГ, мЕд/л	137	0,16 [0,01; 2,10]
Т4 св., пМ/л	137	15,01 [11,74; 19,70]
Т3 св., пМ/л	137	5,01 [3,97; 7,14]
<b>Биохимические показатели</b>		
ЛПНП, ммоль/л	90	3,67 [2,88; 4,26]
ЛПВП, ммоль/л	90	1,56 [1,15; 1,95]
Холестерин общий, ммоль/л	92	5,66 [4,69; 6,44]
Триглицериды, ммоль/л	90	1,20 [0,92; 1,76]
<b>Характеристики дозиметрического планирования</b>		
Объем ЩЖ по сцинтиграфии, мл	137	27,3 [19,6; 38,8]
Индекс захвата, %	137	6,1 [3,3; 10,0]
Захват, правая доля, %	137	53 [48; 55]
Захват, левая доля, %	137	47 [45; 52]
MUT – время мах накопления, ч.	53	10 [7; 15]
MU – тах захват, %	53	49 [42; 54]
IU – интегральный захват, %	53	45 [36; 57]
Фактическая активность <sup>131</sup> I, МБк	137	812 [665; 1085]
Удельная активность, МБк/мл	137	14,68 [11,20; 19,16]
Удельный индекс тиреоидного накопления %/г	53	0,23 [0,17; 0,41]
Мощность поглощенной дозы, Гр/ч	53	1,59 [1,21; 2,07]
Дозиметрическое планирование, чел.	137	53 (39%)
<b>Иммунологические характеристики</b>		
АТ-рТТГ, Ед/л	131	8,86 [3,00; 22,18]
Ig G4, мкг/мл	40	902 [409; 1630]
sIL2R, пг/мл	38	104,725 [52,466; 336,089]
sTNFaR1	59	1209 [1012; 1578]
sTNFaR2	59	2479,79 [1874,26; 3109,00]
TGFbeta1, нг/мл	59	24738,66 [15100,00; 31011,93]
sIL6R	38	176,00 [140,25; 202,25]

В группе пациентов, прошедших курс РЙТ, были детально проанализированы функция ЩЖ и характеристики дозиметрического

планирования. Дозиметрическое обоснование (планирование) проводили по назначению врача радиолога на системе ОФЭКТ Discovery с введением трейсерной активности РФЛП  $^{131}\text{I}$ , активностью от 5 до 10 МБк, выполнено у 53 пациентов (39%). Сцинтиграфия проводилась на 2-й час в режиме «Все тело» и на 24-й час «Статика». В рамках процедуры определяли индекс тиреоидного накопления  $^{131}\text{I}$  на 24-й час после введения трейсерной активности [%], уточняли объем долей ЩЖ по сцинтиграфическим признакам и по формуле  $0,163 \times (0,785 \times \text{ширина правой доли(см)} \times \text{длина правой доли(см)})^{3/2}$ . Терапевтическую активность рассчитывали для достижения целевой поглощенной дозы в ткани ЩЖ, равной 2 Гр/ч, на 24-й час после введения.

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%). Динамика функции щитовидной железы представлена на рисунке 12.

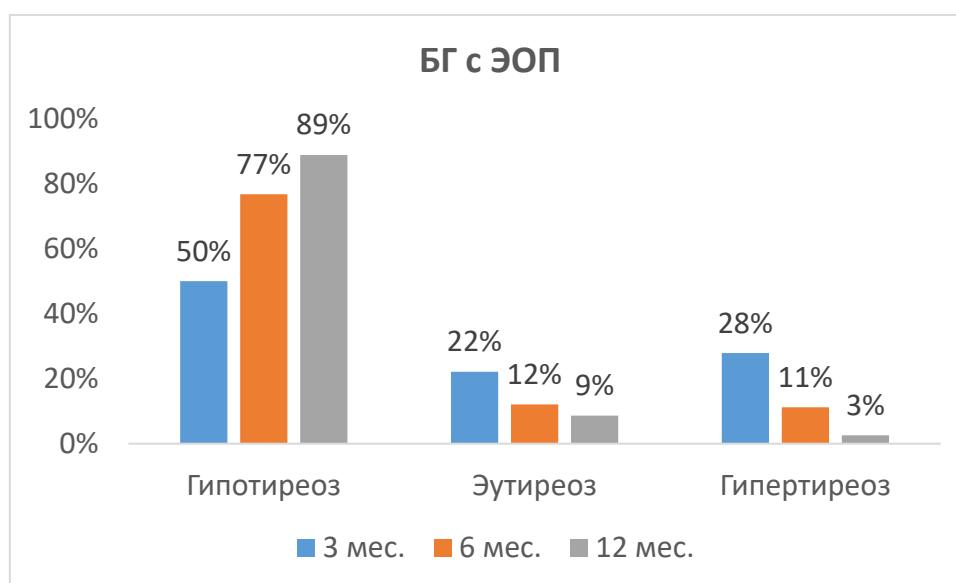


Рисунок 12 — Динамика функции щитовидной железы у пациентов с БГ с ЭОП

На рисунке 13 проиллюстрирована доля пациентов с отсутствием гипо-/эутиреоза (то есть с наличием гипертиреоза) в разные промежутки времени после проведения РЙТ.

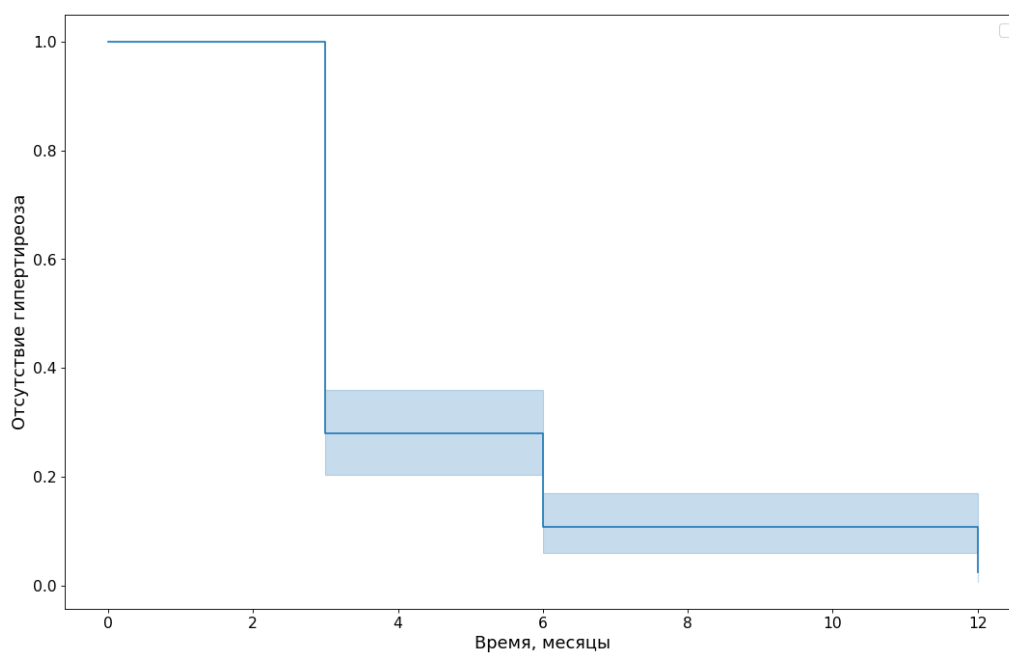


Рисунок 13 — Доля пациентов с отсутствием гипо-/эутиреоза после 1 сеанса терапии  $^{131}\text{I}$  в течение 12 месяцев (метод Каплана-Майера)

Среди пациентов, получивших РЙТ в анамнезе, был проведен отдельный анализ волюметрических данных (см. рисунок 14). 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.

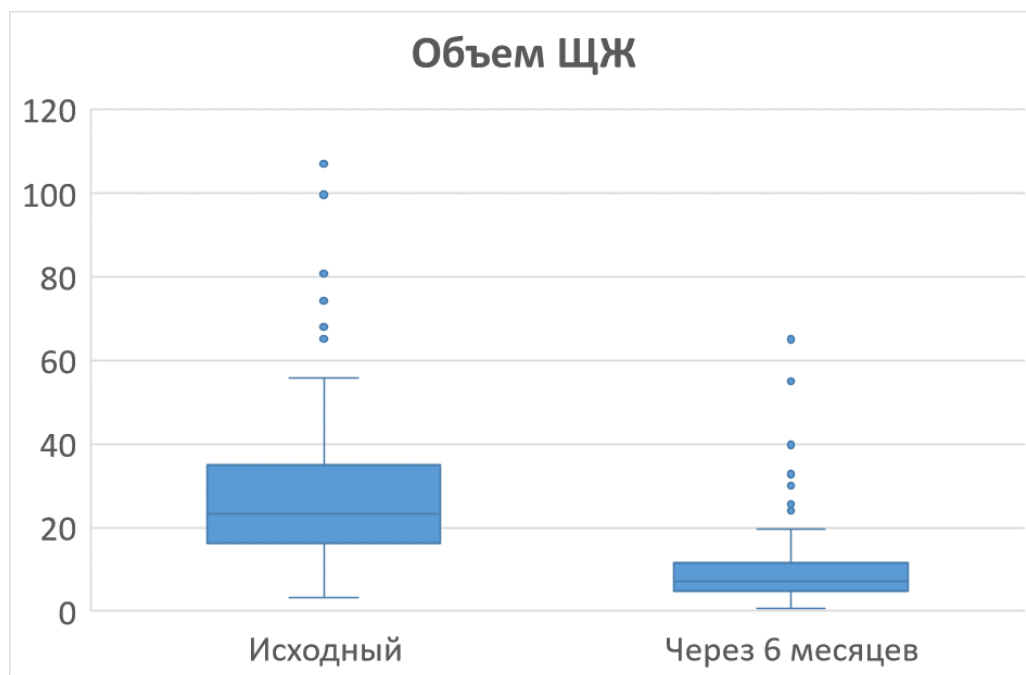


Рисунок 14 — Объем ЩЖ до и через 6 месяцев после проведения РИТ  
 Верхняя и нижняя граница прямоугольников соответствует первому и третьему квартилям, отрезок внутри прямоугольника — второму квартилю (медианному значению). Горизонтальные черточки соответствуют 95 перцентилю, выбросы указаны кружочками. Снижение объема ЩЖ после лечения было статистически значимым,  $p < 0,001$  согласно критерию Вилкоксона для связанных выборок

Эффективность лечения оценивалась по клиническим данным с учетом CAS и NOSPECS.

При динамическом наблюдении после РИТ количество пациентов на момент 6 месяцев составило 116 человек. Динамический контроль тиреоидной функции через полгода после РИТ показал, что гипо-/эутиреоз наблюдался у 103 (89%) пациентов и у 13 (11%) сохранялся тиреотоксикоз. Сравнительные характеристики подгрупп пациентов с достигнутым через 6 месяцев после РИТ гипотиреоидным/эутиреоидным состоянием и сохраняющимся гипертиреозом приведены в таблице 5.



Таблица 5 — Сравнительный анализ пациентов с БГ и ЭОП, достигших и не достигших гипо-/эутиреоза в течение 6 месяцев, по исходным характеристикам (n=116)

Признак	Гипо-/эутиреоз (n=103)		Гипертиреоз (n=13)		P
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
<b>Демографические характеристики</b>					
Возраст, лет	103	53 [41; 62]	13	53 [48; 61]	0,820 <sup>1</sup>
Мужской пол, чел.	103	13 (13%)	13	3 (23%)	0,386 <sup>2</sup>
<b>Данные анамнеза</b>					
Длительность тиреостатической терапии, мес.	103	4 [2; 12]	13	13 [3; 72]	0,100 <sup>1</sup>
Рецидив тиреотоксикоза при снижении дозы тиреостатика, чел.	102	52 (51%)	12	5 (42%)	0,762 <sup>2</sup>
<b>Офтальмологические характеристики</b>					
CAS, баллы	Неактивная	103	13	11 (85%)	0,731 <sup>2</sup>
	Низкоактивная			2 (15%)	
Тяжесть ЭОП, чел.	Легкая	103	13	9 (69%)	0,111 <sup>2</sup>
	Средняя			3 (23%)	
	Тяжелая			1 (8%)	
Покраснение век	103	10 (10%)	13	1 (8%)	1,000 <sup>2</sup>
Покраснение конъюнктивы	103	88 (85%)	13	9 (69%)	0,223 <sup>2</sup>
Отек век	103	50 (49%)	13	5 (39%)	0,565 <sup>2</sup>
Снижение зрения	103	41 (40%)	13	3 (23%)	0,365 <sup>2</sup>
Диплопия	103	25 (24%)	13	2 (15%)	0,730 <sup>2</sup>
Косоглазие	103	12 (12%)	13	1 (8%)	1,000 <sup>2</sup>
<b>Инструментальные показатели</b>					
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	103	20,3 [14,8; 29,4]	13	55,7 [48,3; 74,2]	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Гормональные показатели</b>					
ТТГ, мЕд/л	103	0,250 [0,010; 2,140]	13	0,001 [0,001; 0,010]	<0,001 <sup>1</sup>
Т4 св., пМ/л	103	14,30 [11,47; 18,80]	13	28,70 [15,90; 31,10]	0,006 <sup>1</sup>
Т3 св., пМ/л	103	4,90 [3,98; 6,84]	13	7,04 [5,40; 19,68]	0,010 <sup>1</sup>
<b>Биохимические показатели</b>					
ЛПНП, ммоль/л	67	3,67 [2,91; 4,50]	8	3,39 [1,94; 4,06]	0,164 <sup>1</sup>
ЛПВП, ммоль/л	67	1,56 [1,23; 1,98]	8	1,72 [0,78; 2,39]	0,738 <sup>1</sup>
Холестерин общий, ммоль/л	69	5,69 [4,87; 6,34]	8	5,17 [3,15; 6,28]	0,236 <sup>1</sup>
Триглицериды, ммоль/л	67	1,19 [0,89; 1,54]	8	1,31 [0,76; 1,45]	0,918 <sup>1</sup>

<b>Характеристики дозиметрического планирования</b>					
Объем ЩЖ по сцинтиграфии, мл	103	24,23 [18,80; 33,50]	13	55,82 [35,14; 80,71]	<0,001 <sup>1</sup>
Индекс захвата, %	103	5,7 [3,2; 9,2]	13	11,0 [8,1; 21,6]	<0,001 <sup>1</sup>
Захват, правая доля, %	103	52 [49; 55]	13	53 [53; 55]	0,258 <sup>1</sup>
Захват, левая доля, %	103	48 [45; 51]	13	47 [45; 47]	0,308 <sup>1</sup>
MUT – время мах накопления, ч	44	11 [8; 15]	2	5; 10	-
MU – мах захват, %	44	48 [40; 52]	2	56; 59	-
IU – интегральный захват, %	44	45 [35; 57]	2	37; 57	-
Фактическая активность <sup>131</sup> I, МБк	103	760 [589; 1000]	13	1100 [920; 1100]	0,020 <sup>1</sup>
Дозиметрическое планирование, чел.	103	44 (43%)	13	2 (15%)	0,074 <sup>1</sup>
Удельная активность, МБк/мл	103	14,84 [11,73; 19,90]	13	8,01 [7,63; 12,75]	<0,001 <sup>1</sup>
Удельный индекс тиреоидного накопления	44	0,25 [0,17; 0,42]	2	0,18; 0,36	-
Мощность поглощенной дозы, Гр/ч	44	1,60 [1,27; 2,15]	2	0,82; 1,38	-
<b>Иммунологические характеристики</b>					
АТ-рТТГ, Ед/л	103	7,13 [3,00; 22,09]	13	31,00 [10,20; 35,00]	0,020 <sup>1</sup>
Ig G4, мкг/мл	32	818 [385; 1545]	6	1097; 888; 2609; 2215; 435; 2095	0,105 <sup>1</sup>
sIL2R, пг/мл	30	99,223 [51,617; 247,013]	7	109,405 [83,978; 478,995]	0,271 <sup>1</sup>
sTNFaR1	48	1169,12 [966,80; 1448,99]	7	1247,05 [1019,96; 2316,00]	0,350 <sup>1</sup>
sTNFaR2	48	2274,1 [1872,2; 3049,4]	7	2862,5 [1994,0; 5850,0]	0,177 <sup>1</sup>
TGFbeta1, нг/мл	48	24490,10 [15074,70; 30936,58]	7	23135,61 [3500,00; 29687,04]	0,714 <sup>1</sup>
sIL6R, пг/мл	32	181,00 [141,19; 202,44]	4	191,25; 128,5; 210,5; 167,75	0,960 <sup>1</sup>

Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/34=0,001$

<sup>1</sup>Критерий Манна-Уитни

<sup>2</sup>Точный критерий Фишера

Таким образом, пациенты с эутиреозом/гипотиреозом на момент 6 месяцев после РЙТ характеризовались статистически значимо большим исходным уровнем ТТГ, меньшим объемом ЩЖ, меньшим индексом захвата и большей удельной активностью. Также отмечался меньший уровень Т4 св.,

ТЗ св., АТ к рТТГ и меньшей фактической активностью  $^{131}\text{I}$  на уровне статистической тенденции.

### **3.1.2.1. Клинико-иммунологические предикторы течения ЭОП после РЙТ болезни Грейвса**

Главным лимитирующим фактором проведения РЙТ является активность аутоиммунного процесса в орбитах. На проведение РЙТ направлялись пациенты в неактивной фазе ЭОП (CAS 0-2) или в состоянии низкой активности (CAS 3-4). Пациентов в активной фазе ЭОП (CAS 5-7) лечили только консервативно. Медиана показателя CAS составил 2 балла. Учитывая то, что у одного и того же пациента глаза имеют разную степень выраженности клинических симптомов ЭОП, обработка результатов исследования проводилась отдельно для каждого глаза (шкала клинической активности CAS) и каждой орбиты — МСКТ/МРТ. Тяжесть и активность ЭОП оценивались по наиболее пораженному глазу.

Обследования проведены через 3, 6 и 12 месяцев после РЙТ. Сравнительный анализ проводился попарно для пациентов, продолжающих наблюдение через 3, 6 и 12 месяцев. Профилактическое назначение глюкокортикоидов после проведения РЙТ не проводилось.

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 и иммунологических показателей (TGFbeta1, sTNFaR1, IgG4), sTNFaR2 снизился на уровне статистической тенденции. Уровень АТ к рТТГ оставался достоверно повышен к исходному уровню.

Сравнительный анализ исходных клинических и офтальмологических показателей пациентов с БГ и ЭОП до и через 3 месяца после РИТ представлен в таблице 6.

Таблица 6 — Клиническая и офтальмологическая характеристики пациентов с БГ и ЭОП до и через 3 месяца после проведения РИТ (n=137)

Признак		Исходно		Через 3 месяца после РИТ		P
		N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
<b>Офтальмологические характеристики</b>						
CAS баллы	Неактивная	137	101 (74%)	137	95 (69%)	0,112 <sup>2</sup>
	Низкоактивная		36 (26%)		36 (26%)	
	Высокоактивная		0 (0%)		5 (4%)	
Тяжесть ЭОП	Легкая	134	54 (40%)	134	56 (42%)	0,018 <sup>2</sup>
	Средняя		63 (47%)		71 (53%)	
	Тяжелая		17 (13%)		7 (5%)	
Покраснение век		137	20 (15%)	137	34 (25%)	<0,001 <sup>2</sup>
Покраснение конъюнктивы		137	109 (80%)	137	97 (71%)	0,017 <sup>2</sup>
Отек век		137	68 (50%)	137	61 (45%)	0,311 <sup>2</sup>
Снижение зрения		137	49 (36%)	137	44 (32%)	0,383 <sup>2</sup>
Диплопия		137	35 (26%)	137	38 (28%)	0,505 <sup>2</sup>
Косоглазие		137	15 (11%)	137	15 (11%)	1,000 <sup>2</sup>
<b>Инструментальные показатели</b>						
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>		122	22,0 [15,1; 35,1]	122	10,7 [6,8; 19,8]	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Гормональные показатели</b>						
ТТГ, мЕд/л		122	0,139 [0,010; 2,300]	122	6,780 [0,300; 16,900]	<0,001 <sup>1</sup>
Т4 св., пМ/л		122	15,15 [11,07; 20,24]	122	10,65 [8,28; 15,51]	<0,001 <sup>1</sup>
Т3 св., пМ/л		122	5,09 [3,98; 7,17]	122	3,45 [2,70; 4,89]	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Биохимические показатели</b>						
ЛПНП, ммоль/л		37	3,70 [2,53; 4,23]	37	3,63 [2,98; 4,78]	0,141 <sup>1</sup>
ЛПВП, ммоль/л		37	1,51 [1,14; 1,88]	37	1,61 [1,23; 2,10]	0,078 <sup>1</sup>
Холестерин общий, ммоль/л		36	5,27 [4,25; 6,53]	36	5,77 [4,92; 6,77]	0,160 <sup>1</sup>
Триглицериды, ммоль/л		36	1,26 [0,96; 1,83]	36	1,12 [0,98; 1,79]	0,162 <sup>1</sup>
<b>Иммунологические характеристики</b>						
АТ-рецептору ТТГ, Ед/л		79	9,97 [3,00; 25,21]	79	15,60 [8,90; 28,90]	0,003 <sup>1</sup>
Ig G4, мкг/мл		30	991 [397; 1583]	30	973 [530; 1928]	0,006 <sup>1</sup>
sIL2R, пг/мл		30	6,3 [1,8; 49,9]	30	5,7 [1,9; 14,6]	0,436 <sup>1</sup>
sTNFaR1		34	1180,50 [1015,84; 1613,25]	34	1057,35 [837,14; 1271,36]	<0,001 <sup>1</sup>
sTNFaR2		33	2581,27 [2078,01; 3552,00]	33	2471,41 [2057,03; 3300,00]	0,043 <sup>1</sup>
TGFbeta1, нг/мл		34	23127,655 [11675,000; 30305,835]	34	16433,985 [11375,000; 25089,698]	0,001 <sup>1</sup>

sIL6R, пг/мл	14	167,25 [140,56; 182,63]	14	158,63 [122,13; 181,56]	0,153 <sup>1</sup>
--------------	----	-------------------------	----	-------------------------	--------------------

Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/23=0,002$

<sup>1</sup>Критерий Вилкоксона

<sup>2</sup>Критерий Мак-Немара

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 продолжал статистически значимо снижаться. Уровень цитокинов и их рецепторов повысился к исходному, за исключением sTNFaR1, TGFbeta1 и sIL2R (таблица 7).

Таблица 7 — Клиническая и офтальмологическая характеристики пациентов с БГ и ЭОП до и через 6 месяцев после проведения РИТ (n=130)

Признак		Исходно		Через 6 месяцев после РИТ		p
		N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
<b>Офтальмологические характеристики</b>						
CAS баллы	Неактивная	130	99 (76%)	130	112 (86%)	0,026 <sup>2</sup>
	Низкоактивная		31 (24%)		18 (14%)	
Тяжесть ЭОП	Легкая	127	52 (41%)	127	54 (43%)	0,044 <sup>2</sup>
	Средняя		60 (47%)		66 (52%)	
	Тяжелая		15 (12%)		7 (6%)	
Покраснение век		130	10 (8%)	130	9 (7%)	1,000 <sup>2</sup>
Покраснение конъюнктивы		130	104 (80%)	130	80 (62%)	<0,001 <sup>2</sup>
Отек век		130	62 (48%)	130	39 (30%)	0,001 <sup>2</sup>
Снижение зрения		130	47 (36%)	130	28 (22%)	0,001 <sup>2</sup>
Диплопия		130	32 (25%)	130	27 (21%)	0,267 <sup>2</sup>
Косоглазие		130	14 (11%)	130	14 (11%)	1,000 <sup>2</sup>
<b>Инструментальные показатели</b>						
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>		116	23,2 [16,3; 34,8]	116	7,1 [4,8; 11,3]	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Гормональные показатели</b>						
ТТГ, мЕд/л		116	0,050 [0,003; 1,562]	116	2,300 [1,045; 4,790]	<0,001 <sup>1</sup>
Т4 св., пМ/л		116	16,05 [12,10; 21,65]	116	12,89 [11,02; 16,11]	<0,001 <sup>1</sup>
Т3 св., пМ/л		116	5,42 [4,20; 7,41]	116	3,39 [3,00; 4,29]	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Биохимические показатели</b>						
ЛПНП, ммоль/л		42	3,83 [3,15; 4,40]	42	3,79 [2,94; 4,47]	0,346 <sup>1</sup>
ЛПВП, ммоль/л		42	1,61 [1,33; 2,05]	42	1,64 [1,34; 2,14]	0,720 <sup>1</sup>

Холестерин общий, ммоль/л	42	5,68 [4,90; 6,30]	42	5,63 [4,87; 6,19]	0,941 <sup>1</sup>
Триглицериды, ммоль/л	42	1,23 [0,89; 1,51]	42	0,98 [0,91; 1,33]	0,033 <sup>1</sup>
<b>Иммунологические характеристики</b>					
АТ-рТТГ, Ед/л	82	11,51 [3,25; 26,40]	82	12,45 [5,81; 33,46]	0,071 <sup>1</sup>

*Продолжение таблицы 7*

Ig G4, мкг/мл	29	888 [449; 1675]	29	895 [476; 1500]	0,585 <sup>1</sup>
sIL2R, пг/мл	31	10,2 [1,9; 67,0]	31	10,6 [3,5; 26,2]	0,048 <sup>1</sup>
sTNFaR1	37	1235,31 [1019,96; 1625,00]	37	1152,00 [988,00; 1289,00]	<0,001 <sup>1</sup>
sTNFaR2	37	2569,00 [2078,01; 3552,00]	37	2296,50 [1999,73; 3385,17]	0,120 <sup>1</sup>
TGFbeta1, нг/мл	37	24738,66 [15200,00; 31992,93]	37	22411,32 [12700,00; 27086,52]	0,046 <sup>1</sup>
sIL6R, пг/мл	17	184,25 [141,50; 203,00]	17	170,25 [141,50; 182,50]	0,125 <sup>1</sup>

Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/23=0,002$

<sup>1</sup>Критерий Вилкоксона

<sup>2</sup>Критерий Мак-Немара

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 ЦЖ продолжал статистически значимо снижаться. Все цитокины повысились к исходным значениям за исключением TGFbeta1 (таблица 8).

Таблица 8 — Клиническая и офтальмологическая характеристики пациентов с БГ и ЭОП до и через 12 месяцев после однократного проведения РЙТ (n=128)

Признак	Исходно		Через 12 месяцев после РЙТ		P	
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)		
<b>Офтальмологические характеристики</b>						
CAS баллы	Неактивная	128	128	97 (76%)	0,001 <sup>2</sup>	
	Низкоактивная			116 (91%)		
Тяжесть ЭОП	Легкая	125	125	12 (9%)	0,046 <sup>2</sup>	
	Средняя			52 (42%)		
	Тяжелая			53 (42%)		
Покраснение век	128	10 (8%)	128	65 (52%)	7 (6%)	1,000 <sup>2</sup>

Покраснение конъюнктивы	128	102 (80%)	128	67 (52%)	<0,001 <sup>2</sup>
Отек век	128	61 (48%)	128	28 (22%)	<0,001 <sup>2</sup>
Снижение зрения	128	46 (36%)	128	23 (18%)	<0,001 <sup>2</sup>
Диплопия	128	31 (24%)	128	21 (16%)	0,024 <sup>2</sup>
Косоглазие	127	14 (11%)	127	12 (9%)	0,480 <sup>2</sup>

Продолжение таблицы 8

<b>Инструментальные показатели</b>					
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	116	22,0 [13,9; 36,5]	116	3,9 [2,0; 8,8]	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Гормональные показатели</b>					
ТТГ, мЕд/л	116	0,198 [0,003; 2,375]	116	1,650 [1,115; 2,973]	0,060 <sup>1</sup>
Т4 св., пМ/л	116	15,30 [11,16; 21,90]	116	14,02 [12,71; 15,20]	0,044 <sup>1</sup>
Т3 св., пМ/л	116	5,40 [4,03; 7,17]	116	3,88 [3,05; 4,60]	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Биохимические показатели</b>					
ЛПНП, ммоль/л	15	3,45 [2,79; 4,05]	15	3,44 [3,00; 4,02]	0,847 <sup>1</sup>
ЛПВП, ммоль/л	16	1,77 [1,38; 2,59]	16	1,69 [1,33; 2,32]	0,706 <sup>1</sup>
Холестерин общий, ммоль/л	17	5,45 [4,73; 5,78]	17	4,86 [4,40; 5,42]	0,132 <sup>1</sup>
Триглицериды, ммоль/л	17	1,20 [0,96; 1,30]	17	0,98 [0,78; 1,08]	0,039 <sup>1</sup>
<b>Иммунологические характеристики</b>					
АТ-рТТГ, Ед/л	42	12,70 [2,92; 28,86]	42	10,75 [4,28; 19,66]	0,456 <sup>1</sup>
Ig G4, мкг/мл	15	752 [416; 1400]	15	995 [639; 1455]	0,083 <sup>1</sup>
sIL2R, пг/мл	15	29,9 [3,3; 74,8]	15	10,8 [2,4; 47,6]	0,152 <sup>1</sup>
sTNFaR1	19	1019,96 [930,43; 1250,22]	19	1096,09 [909,99; 1485,20]	0,983 <sup>1</sup>
sTNFaR2	19	2165,9 [1841,4; 2580,8]	19	1972,0 [1669,6; 2784,0]	0,845 <sup>1</sup>
TGFbeta1, нг/мл	18	26721,15 [23176,15; 32336,50]	18	17674,31 [14421,49; 21460,19]	0,010 <sup>1</sup>
sIL6R, пг/мл	7	187,75 [129,75; 210,50]	7	173,25 [124,75; 224,75]	0,753 <sup>1</sup>

Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/21=0,002$

<sup>1</sup>Критерий Вилкоксона

<sup>2</sup>Критерий Мак-Немара

Следующим этапом мы проанализировали клинико-иммунологические параметры у пациентов с ухудшением течения ЭОП, у пациентов с улучшением и без динамики. Сравнительный анализ параметров до и после РЙТ в данных трех подгруппах представлен в таблицах 9, 10, 11. Сравнение проводилось с исходными данными только тех пациентов, которые продолжали наблюдение.

Таблица 9 — Сравнительный анализ пациентов до и через 3 месяца после РИТ с ухудшением, улучшением и без динамики течения ЭОП (n=137)

Признак		С ухудшением*					С улучшением**					Без динамики***				
		Исходно		Через 3 месяца после РИТ		P	Исходно		Через 3 месяца после РИТ		P	Исходно		Через 3 месяца после РИТ		p
		N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)		N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)		N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
<b>Офтальмологические характеристики</b>																
CAS баллы	Неактивная	34	29 (85%)	34	12 (35%)	<0,001 <sup>1</sup>	46	27 (59%)	46	37 (80%)	0,004 <sup>1</sup>	57	46 (81%)	57	46 (81%)	1,000 <sup>2</sup>
	Низкоактивная		5 (15%)		17 (50%)			19 (41%)		9 (20%)			11 (19%)		11 (19%)	
	Высокоактивная		0 (0%)		5 (15%)			0 (0%)		0 (0%)			0 (0%)		0 (0%)	
Тяжесть ЭОП	Легкая	34	9 (26%)	34	6 (18%)	0,112 <sup>1</sup>	45	17 (38%)	45	20 (44%)	0,515 <sup>2</sup>	55	28 (51%)	55	30 (55%)	0,072 <sup>2</sup>
	Средняя		22 (65%)		28 (82%)			24 (53%)		22 (49%)			17 (31%)		21 (38%)	
	Тяжелая		3 (9%)		0 (0%)			4 (9%)		3 (7%)			10 (18%)		4 (7%)	
Покраснение век		34	3 (9%)	34	20 (59%)	<0,001 <sup>1</sup>	46	7 (15%)	46	6 (13%)	1,000 <sup>2</sup>	57	4 (7%)	57	11 (19%)	0,125 <sup>2</sup>
Покраснение конъюнктивы		34	28 (82%)	34	30 (88%)	0,688 <sup>2</sup>	45	39 (87%)	45	26 (58%)	<0,001 <sup>1</sup>	57	42 (74%)	57	41 (71%)	1,000 <sup>2</sup>
Отек век		34	13 (38%)	34	26 (76%)	0,001 <sup>2</sup>	46	30 (65%)	46	14 (30%)	<0,001 <sup>1</sup>	57	25 (44%)	57	21 (36%)	0,125 <sup>2</sup>
Снижение зрения		34	12 (35%)	34	16 (47%)	0,219 <sup>2</sup>	46	17 (37%)	46	12 (10%)	0,180 <sup>2</sup>	57	20 (35%)	57	16 (28%)	0,219 <sup>2</sup>
Диплопия		34	8 (24%)	34	13 (38%)	0,062 <sup>2</sup>	46	11 (24%)	46	10 (22%)	1,000 <sup>2</sup>	57	16 (28%)	57	15 (26%)	1,000 <sup>2</sup>
Косоглазие		33	2 (6%)	33	2 (6%)	1,000 <sup>2</sup>	46	3 (7%)	46	3 (7%)	1,000 <sup>2</sup>	57	10 (18%)	57	10 (18%)	1,000 <sup>2</sup>
<b>Инструментальные показатели</b>																
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>		33	23,2 [16,9; 36,0]	33	10,8 [5,8; 17,2]	<0,001 <sup>1</sup>	42	19,0 [13,9; 31,1]	42	8,8 [6,0; 15,4]	<0,001 <sup>1</sup>	47	29,8 [14,2; 40,3]	47	15,7 [9,1; 22,8]	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Гормональные показатели</b>																
ТТГ, мЕд/л		33	0,049 [0,001; 2,350]	33	12,890 [3,700; 22,800]	<0,001 <sup>1</sup>	42	0,415 [0,014; 3,045]	42	7,700 [1,340; 13,150]	0,002 <sup>1</sup>	47	0,055 [0,008; 1,610]	47	2,390 [0,050; 10,850]	0,002 <sup>1</sup>
Т4 св., пмоль/л		33	18,05 [13,59; 22,95]	33	9,75 [7,59; 14,66]	<0,001 <sup>1</sup>	42	11,70 [10,10; 16,75]	42	10,50 [8,31; 15,10]	0,350 <sup>1</sup>	47	15,75 [12,10; 21,85]	47	13,76 [9,57; 18,80]	0,106 <sup>1</sup>
Т3 св., пмоль/л		33	5,25 [3,83; 9,16]	33	2,95 [2,47; 3,95]	<0,001 <sup>1</sup>	42	4,13 [3,73; 5,54]	42	3,44 [2,69; 5,02]	0,030 <sup>1</sup>	47	5,79 [4,70; 8,02]	47	3,84 [2,99; 5,00]	0,001 <sup>1</sup>
<b>Биохимические показатели</b>																
ЛПНП, ммоль/л		14	2,59 [2,22; 4,01]	14	3,50 [2,40; 4,57]	0,109 <sup>1</sup>	14	3,85 [3,13; 4,50]	14	3,75 [3,27; 5,10]	0,875 <sup>1</sup>	9	3,87 [2,93; 4,22]	9	4,49 [3,36; 4,78]	0,110 <sup>1</sup>



## Продолжение таблицы 9

ЛПВП, ммоль/л	14	1,33 [1,01; 1,88]	14	1,44 [1,21; 2,76]	0,016 <sup>1</sup>	13	1,59 [1,39; 1,87]	13	1,62 [1,46; 2,09]	0,660 <sup>1</sup>	9	1,38 [1,14; 2,32]	9	1,67 [1,22; 1,90]	0,953 <sup>1</sup>
Холестерин общий, ммоль/л	13	4,20 [4,00; 5,67]	13	5,60 [4,60; 6,02]	0,221 <sup>1</sup>	14	5,33 [4,42; 6,72]	14	5,86 [4,86; 6,73]	0,683 <sup>1</sup>	9	6,16 [4,78; 7,00]	9	6,21 [5,54; 7,02]	0,441 <sup>1</sup>
Триглицериды, ммоль/л	13	1,20 [0,80; 2,64]	13	1,31 [0,98; 1,68]	0,701 <sup>1</sup>	14	1,20 [0,99; 1,40]	14	1,00 [0,87; 1,40]	0,209 <sup>1</sup>	9	1,35 [1,25; 1,89]	9	1,89 [1,02; 2,01]	0,441 <sup>1</sup>
<b>Иммунологические характеристики</b>															
АТ-рТТГ, Ед/л	27	20,80 [5,34; 35,61]	27	23,90 [14,00; 34,80]	0,166 <sup>1</sup>	31	7,12 [2,32; 18,49]	31	10,90 [3,34; 18,90]	0,289 <sup>1</sup>	21	10,20 [1,70; 20,03]	21	15,00 [10,60; 30,32]	0,003 <sup>1</sup>
Ig G4, мкг/мл	12	1288 [419; 1545]	12	1270 [698; 1903]	0,424 <sup>1</sup>	9	660 [385; 1310]	9	965 [524; 1355]	0,098 <sup>1</sup>	9	825 [497; 2025]	9	885 [433; 1890]	0,027 <sup>1</sup>
sIL2R, пг/мл	12	4,9 [0,9; 34,3]	12	2,5 [0,7; 5,7]	0,027 <sup>1</sup>	9	4,5 [2,0; 29,9]	9	8,9 [4,9; 22,3]	0,203 <sup>1</sup>	9	41,5 [6,1; 117,3]	9	14,6 [2,1; 57,2]	0,674 <sup>1</sup>
sTNFaR1	13	1223,00 [1087,97; 2146,98]	13	1166,00 [1057,00; 1539,00]	0,034 <sup>1</sup>	11	1049,51 [897,12; 1193,66]	11	938,08 [722,50; 1153,50]	0,010 <sup>1</sup>	10	1188,88 [1113,24; 1540,75]	10	1026,47 [928,25; 1244,88]	0,020 <sup>1</sup>
sTNFaR2	12	2784,11 [2277,91; 3897,12]	12	2596,26 [2132,89; 3928,00]	0,204 <sup>1</sup>	11	2264,00 [1989,56; 3066,64]	11	2264,00 [1774,43; 3080,00]	0,241 <sup>1</sup>	10	2951,25 [2099,99; 3781,54]	10	2581,85 [2027,82; 3052,75]	0,232 <sup>1</sup>
TGFbeta1, нг/мл	13	24738,66 [15200,00; 29011,98]	13	19206,27 [11300,00; 30584,46]	0,003 <sup>1</sup>	11	16300,00 [9250,00; 28594,85]	11	15500,00 [11100,00; 22296,44]	0,765 <sup>1</sup>	10	24598,80 [6775,00; 30305,84]	10	16433,98 [12500,00; 19692,11]	0,066 <sup>1</sup>
sIL6R, пг/мл	5	174,25; 141,5; 104,5; 177,75; 128,5	5	156,0; 113,25; 122,25; 91,25; 106,25	0,313 <sup>1</sup>	4	129,75; 140,25; 168,5; 184,25	4	112,75; 153,0; 163,75; 183,75	0,625 <sup>1</sup>	5	166,0; 187,25; 152,5; 207,0; 187,75	5	129,75; 161,25; 186,0; 177,25; 183,0	0,438 <sup>1</sup>

\*Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/23=0,002$ \*\*Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/23=0,002$ \*\*\* Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/23=0,002$ <sup>1</sup>Критерий Вилкоксона<sup>2</sup>Критерий Мак-Немара

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, а также повышение уровня ТТГ при снижении свободной фракции Т3 (в группе с улучшением снижение свободной фракции Т3 было на уровне статистической тенденции). У пациентов с ухудшением течения ЭОП наблюдалось повышение уровня ЛПВП на уровне статистической тенденции. Ухудшение течения ЭОП наблюдалось за счет увеличения частоты симптомов: покраснения и отека век. При анализе иммунологических показателей были выявлены следующие изменения: в группе с ухудшением наблюдалось достоверное снижение уровня TGFbeta1, sIL2R, sTNFaR1 по сравнению с другими группами.

Таблица 10 — Сравнительный анализ пациентов до и через 6 месяцев после РИТ с ухудшением, улучшением и без динамики течения ЭОП (n=130)

Признак		С ухудшением*					С улучшением**					Без динамики***				
		Исходно		Через 6 месяцев после РИТ		P	Исходно		Через 6 месяцев после РИТ		P	Исходно		Через 6 месяцев после РИТ		P
		N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)		N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)		N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
<b>Офтальмологические характеристики</b>																
CAS баллы	Неактивная	17	17 (100%)	17	9 (53%)	0,013 <sup>2</sup>	64	40 (62%)	64	61 (95%)	<0,001 <sup>2</sup>	49	42 (86%)	49	42 (86%)	1,000 <sup>2</sup>
	Низкоактивная		0 (0%)		8 (47%)			24 (38%)		3 (5%)			7 (14%)		7 (14%)	
Тяжесть ЭОП	Легкая	17	4 (24%)	20	4 (24%)	0,317 <sup>2</sup>	63	27 (43%)	63	30 (48%)	0,321 <sup>2</sup>	47	21 (45%)	47	20 (43%)	0,082 <sup>2</sup>
	Средняя		12 (71%)		13 (76%)			28 (44%)		28 (44%)			20 (43%)		25 (53%)	
	Тяжелая		1 (6%)		0 (0%)			8 (13%)		5 (8%)			6 (13%)		2 (4%)	
Покраснение век		17	0 (0%)	17	4 (34%)	0,134 <sup>2</sup>	64	9 (14%)	64	3 (5%)	0,041 <sup>2</sup>	49	1 (2%)	49	2 (4%)	1,000 <sup>2</sup>
Покраснение конъюнктивы		17	13 (76%)	17	16 (94%)	0,248 <sup>2</sup>	64	55 (86%)	64	31 (48%)	<0,001 <sup>2</sup>	49	36 (73%)	49	33 (67%)	0,248 <sup>2</sup>
Отек век		17	4 (24%)	17	12 (71%)	0,027 <sup>2</sup>	64	40 (62%)	64	11 (17%)	<0,001 <sup>2</sup>	49	18 (37%)	49	16 (33%)	0,617 <sup>2</sup>
Снижение зрения		17	9 (53%)	17	6 (35%)	0,450 <sup>2</sup>	64	25 (39%)	64	10 (16%)	<0,001 <sup>2</sup>	49	13 (27%)	49	12 (24%)	1,000 <sup>2</sup>
Двоение		17	1 (6%)	17	3 (18%)	0,480 <sup>2</sup>	64	18 (28%)	64	11 (17%)	0,023 <sup>2</sup>	49	13 (27%)	49	13 (27%)	1,000 <sup>2</sup>
Косоглазие		17	1 (6%)	17	1 (6%)	1,000 <sup>2</sup>	64	6 (9%)	64	6 (9%)	1,000 <sup>2</sup>	49	7 (14%)	49	7 (14%)	1,000 <sup>2</sup>
<b>Инструментальные показатели</b>																
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>		14	20,9 [17,2; 26,4]	14	6,3 [4,6; 7,4]	<0,001 <sup>1</sup>	62	22,4 [15,7; 34,6]	62	7,2 [4,5; 11,5]	<0,001 <sup>1</sup>	40	28,3 [17,4; 36,5]	40	7,2 [5,6; 12,4]	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Гормональные показатели</b>																
ТТГ, мЕд/л		14	0,105 [0,007; 1,308]	14	2,770 [1,377; 15,117]	0,017 <sup>1</sup>	62	0,050 [0,003; 2,140]	62	2,780 [1,325; 4,790]	0,005 <sup>1</sup>	40	0,080 [0,008; 1,126]	40	1,725 [0,643; 4,580]	0,001 <sup>1</sup>
Т4 св., пмоль/л		14	17,05 [13,20; 23,17]	14	14,50 [11,90; 16,90]	0,104 <sup>1</sup>	62	15,36 [11,86; 22,54]	62	12,89 [10,80; 16,68]	0,002 <sup>1</sup>	40	15,90 [11,70; 19,88]	40	12,85 [11,70; 14,83]	0,027 <sup>1</sup>
Т3 св., пмоль/л		14	5,95 [4,77; 8,30]	14	3,54 [3,02; 3,77]	<0,001 <sup>1</sup>	62	4,75 [4,04; 7,37]	62	3,29 [3,01; 4,28]	<0,001 <sup>1</sup>	40	5,45 [4,29; 7,22]	40	3,56 [2,97; 4,41]	<0,001 <sup>1</sup>

## Продолжение таблицы 10

АТ-рТТГ, Ед/л	13	9,70 [3,74; 34,38]	13	10,90 [5,70; 35,90]	0,534 <sup>1</sup>	39	9,36 [2,87; 25,48]	39	10,00 [4,33; 24,90]	0,627 <sup>1</sup>	28	12,90 [3,57; 22,22]	28	17,65 [10,70; 34,58]	0,081 <sup>1</sup>
<b>Биохимические показатели</b>															
ЛПНП, ммоль/л	9	3,67 [2,78; 4,13]	9	3,23 [3,22; 4,99]	0,214 <sup>1</sup>	19	3,70 [3,48; 4,48]	19	3,78 [3,19; 4,32]	0,087 <sup>1</sup>	14	3,90 [2,82; 4,07]	14	3,33 [2,74; 4,40]	0,426 <sup>1</sup>
ЛПВП, ммоль/л	9	1,78 [1,45; 2,50]	9	2,01 [1,56; 2,78]	0,173 <sup>1</sup>	19	1,56 [1,42; 1,88]	19	1,60 [1,36; 1,82]	0,312 <sup>1</sup>	14	1,54 [1,14; 2,05]	14	1,61 [1,30; 2,14]	0,670 <sup>1</sup>
Холестерин общий, ммоль/л	9	5,30 [4,99; 6,33]	9	5,33 [4,98; 6,45]	0,374 <sup>1</sup>	19	5,78 [5,10; 6,11]	19	5,82 [4,79; 6,13]	0,891 <sup>1</sup>	14	5,76 [4,73; 6,34]	14	5,51 [4,88; 5,80]	0,638 <sup>1</sup>
Триглицериды, ммоль/л	9	1,40 [1,02; 1,53]	9	1,03 [0,98; 1,35]	0,173 <sup>1</sup>	19	1,02 [0,81; 1,40]	19	0,98 [0,83; 1,16]	0,418 <sup>1</sup>	14	1,25 [1,06; 1,68]	14	1,04 [0,98; 1,34]	0,153 <sup>1</sup>
<b>Иммунологические характеристики</b>															
Ig G4, мкг/мл	7	1319 [612; 1530]	7	719 [401; 1383]	0,173 <sup>1</sup>	13	815 [495; 1560]	13	915 [384; 1675]	0,016 <sup>1</sup>	11	682 [390; 1389]	11	1170 [629; 1660]	0,123 <sup>1</sup>
sIL2R, пг/мл	7	47,7 [9,9; 138,7]	7	24,8 [6,7; 36,3]	0,375 <sup>1</sup>	13	2,1 [1,0; 5,6]	13	6,4 [3,4; 18,4]	0,635 <sup>1</sup>	11	38,3 [8,9; 67,0]	11	10,6 [2,2; 32,5]	0,010 <sup>1</sup>
Ig_G, мкг/мл	4	11500; 12500; 8250; 10800	4	12950; 10600; 9250; 9800	1,000 <sup>1</sup>	8	8075 [7563; 8600]	8	8000 [7175; 8925]	0,945 <sup>1</sup>	10	8950 [8563; 9875]	10	8875 [7925; 10288]	1,000 <sup>1</sup>
sTNFaR1	8	1412,525 [1136,133; 1883,535]	8	1123,030 [1028,813; 1283,485]	0,055 <sup>1</sup>	15	1235,310 [1058,480; 1660,500]	15	1148,000 [929,160; 1282,000]	0,010 <sup>1</sup>	14	1188,875 [995,323; 1419,315]	14	1167,500 [1012,99 3; 1295,338 ]	0,084 <sup>1</sup>
sTNFaR2	8	2403,11 [1857,83; 3837,62]	8	2128,90 [1809,61; 2333,75]	0,148 <sup>1</sup>	15	2581,27 [2233,08; 3725,00]	12	2934,00 [2098,52; 3558,50]	0,421 <sup>1</sup>	14	2520,80 [2098,17; 2995,62]	14	2290,30 [2085,00; 3160,09]	0,583 <sup>1</sup>

Продолжение таблицы 10

TGFbeta1, нг/мл	8	24169,33 [10256,03; 26691,08]	8	20893,68 [9925,00; 24049,64]	0,641 <sup>1</sup>	15	22655,31 [13700,00; 29675,52]	15	22456,86 [12984,52; 26400,00]	0,095 <sup>1</sup>	14	28534,20 [19942,56; 33604,18]	14	23715,17 [15475,0 0; 31146,52 ]	0,480 <sup>1</sup>
sIL6R	4	141,5; 192,5; 166,0; 118,5	4	110,25; 163,75; 145,75; 108,25	0,125 <sup>1</sup>	5	129,75; 210,0; 128,5; 184,25; 187,75	5	137,75; 176,0; 123,0; 170,25; 202,25	0,813 <sup>1</sup>	8	197,125 [166,188; 209,188]	8	182,250 [167,375; 206,438]	0,753 <sup>1</sup>

\*Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/24=0,002$

\*\*Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/23=0,002$

\*\*\* Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/23=0,002$

<sup>1</sup>Критерий Вилкоксона

<sup>2</sup>Критерий Мак-Немара

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 после РЙТ. Во всех группах отмечается повышение ТТГ, в группах с улучшением и отсутствием динамики также отмечено снижение Т4; Т3 снижался во всех трех группах. При анализе иммунологических показателей существенных различий выявлено не было.

Таблица 11 — Сравнительный анализ пациентов до и через 12 месяцев после РИТ с ухудшением, улучшением и без динамики течения ЭОП (n=128)

Признак		С ухудшением				С улучшением**				Без динамики***						
		Исходно		Через 12 месяцев после РИТ		р	Исходно		Через 12 месяцев после РИТ		р	Исходно		Через 12 месяцев после РИТ		р
		N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)		N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)		N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
<b>Офтальмологические характеристики</b>																
CAS баллы	Неактивная	12	12 (100%)	12	8 (67%)	0,134 <sup>2</sup>	74	47 (64%)	74	70 (95%)	<0,001 <sup>2</sup>	42	38 (90%)	42	38 (90%)	1,000 <sup>2</sup>
	Низкоактивная		0 (0%)		4 (33%)			27 (36%)		4 (5%)			4 (10%)		4 (10%)	
Тяжесть ЭОП	Легкая	12	4 (33%)	12	3 (25%)	1,000 <sup>2</sup>	71	30 (42%)	71	30 (42%)	0,025 <sup>2</sup>	42	18 (43%)	42	20 (48%)	0,261 <sup>2</sup>
	Средняя		8 (67%)		9 (75%)		31 (44%)	36 (51%)	19 (45%)	20 (48%)						
	Тяжелая		0 (0%)		0 (0%)		10 (14%)	5 (7%)	5 (12%)	2 (5%)						
Покраснение век		12	0 (0%)	12	2 (17%)	0,480 <sup>2</sup>	74	9 (12%)	74	5 (7%)	0,343 <sup>2</sup>	42	1 (2%)	42	4 (10%)	0,371 <sup>2</sup>
Покраснение конъюнктивы		12	7 (58%)	12	9 (75%)	0,480 <sup>2</sup>	74	61 (82%)	74	29 (39%)	<0,001 <sup>2</sup>	42	34 (81%)	42	29 (69%)	0,074 <sup>2</sup>
Отек век		12	2 (17%)	12	6 (50%)	0,134 <sup>2</sup>	74	46 (62%)	74	10 (14%)	<0,001 <sup>2</sup>	42	13 (31%)	42	12 (29%)	1,000 <sup>2</sup>
Снижение зрения		12	3 (25%)	12	2 (17%)	1,000 <sup>2</sup>	74	29 (39%)	74	13 (18%)	<0,001 <sup>2</sup>	42	14 (33%)	42	8 (19%)	0,077 <sup>2</sup>
Двоение		12	0 (0%)	12	2 (17%)	0,480 <sup>2</sup>	74	21 (28%)	74	9 (12%)	0,001 <sup>2</sup>	42	10 (24%)	42	9 (21%)	1,000 <sup>2</sup>
Косоглазие		12	0 (0%)	12	0 (0%)	1,000 <sup>2</sup>	73	9 (12%)	73	7 (10%)	0,480 <sup>2</sup>	42	5 (12%)	42	5 (12%)	1,000 <sup>2</sup>
<b>Инструментальные показатели</b>																
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>		12	21,1 [10,3; 25,1]	12	1,9 [1,22; 2,32]	0,002 <sup>1</sup>	68	30,4 [14,9; 47,9]	68	4,2 [2,7; 16,0]	<0,001 <sup>1</sup>	36	22,0 [13,3; 35,7]	36	3,7 [2,1; 8,3]	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Гормональные показатели</b>																
ТТГ, мЕд/л		12	0,157 [0,006; 2,451]	12	0,672 [0,112; 2,887]	0,655 <sup>1</sup>	68	0,050 [0,002; 1,500]	68	1,650 [0,810; 2,770]	0,021 <sup>1</sup>	36	0,218 [0,008; 2,067]	36	1,550 [1,165; 2,460]	0,045 <sup>1</sup>
Т4 св., пмоль/л		12	15,82 [11,42; 21,78]	12	15,31 [12,78; 22,50]	0,750 <sup>1</sup>	68	14,90 [11,34; 20,90]	68	13,30 [12,80; 15,00]	0,008 <sup>1</sup>	36	16,00 [11,31; 22,05]	36	15,18 [13,71; 15,88]	0,013 <sup>1</sup>
Т3 св., пмоль/л		12	5,87 [4,13; 8,52]	12	4,92 [3,15; 7,20]	0,048 <sup>1</sup>	68	5,55 [4,01; 11,38]	68	3,95 [3,46; 4,85]	0,011 <sup>1</sup>	36	5,20 [4,24; 6,62]	36	3,21 [3,01; 4,55]	0,016 <sup>1</sup>
АТ-рТТГ, Ед/л		3	3,0; 22,79; 40,0	3	1,48; 10,6; 40,0	0,180 <sup>1</sup>	24	13,94 [4,51; 30,17]	24	12,72 [3,65; 26,31]	0,375 <sup>1</sup>	14	7,52 [1,56; 22,59]	14	10,00 [5,75; 18,12]	0,808 <sup>1</sup>

Продолжение таблицы 11

Биохимические показатели															
ЛПНП, ммоль/л	3	3,78; 2,78; 4,6	3	4,02; 3,54; 4,23	0,750 <sup>1</sup>	9	3,45 [2,53; 4,10]	9	3,20 [2,75; 3,89]	0,496 <sup>1</sup>	3	3,2; 4,0; 2,8	3	3,0; 4,5; 3,3	0,500 <sup>1</sup>
ЛПВП, ммоль/л	3	2,87; 2,5; 2,06	3	3,24; 3,02; 1,78	0,500 <sup>1</sup>	9	1,77 [1,40; 2,89]	9	1,63 [1,34; 1,77]	0,359 <sup>1</sup>	4	1,77; 1,77; 1,32; 1,01	4	1,31; 2,09; 1,58; 0,89	1,000 <sup>1</sup>
Холестерин общий, ммоль/л	3	3,89; 5,67; 4,99	3	3,68; 5,34; 4,98	0,250 <sup>1</sup>	10	5,38 [4,57; 5,66]	10	4,82 [4,41; 5,37]	0,131 <sup>1</sup>	4	5,78; 7,9; 4,73; 7,23	4	4,78; 4,02; 5,42; 8,78	0,875 <sup>1</sup>
Триглицериды, ммоль/л	3	1,02; 1,28; 0,96	3	0,78; 1,08; 0,98	0,500 <sup>1</sup>	10	1,19 [0,79; 1,34]	10	0,86 [0,66; 1,07]	0,260 <sup>1</sup>	4	1,02; 1,2; 1,26; 3,65	4	0,98; 0,99; 0,97; 3,3	0,125 <sup>1</sup>
Иммунологические характеристики															
Ig G4, мкг/мл	3	752; 306; 1319	3	901; 1015; 2130	0,250 <sup>1</sup>	8	680 [354; 1282]	8	964 [580; 1990]	0,016 <sup>1</sup>	3	449; 1485; 583	3	1225; 364; 995	1,000 <sup>1</sup>
sIL2R, пг/мл	2	130,986; 675,457	2	36,08; 1112,0	–	3	478,995; 106,587; 99,223	3	109,41; 106,59; 57,57	0,500 <sup>1</sup>	1	7,669	1	20,91	–
sTNFaR1	3	1795,72; 1253,39; 1247,05	3	1321,4; 1649,0; 620,0	0,500 <sup>1</sup>	10	1015,84 [951,81; 1248,40]	10	1001,00 [905,23; 1634,44]	0,441 <sup>1</sup>	5	1087,97; 1014,46; 905,0; 1049,51; 644,83	5	1301,0; 1096,09; 1306,27; 923,0; 793,0	0,188 <sup>1</sup>
sTNFaR2	3	3166,82; 2389,21; 1874,26	3	2347,55; 2719,0; 1516,0	0,500 <sup>1</sup>	10	2184,1 [1777,4; 2795,0]	10	1949,0 [1730,5; 2629,7]	0,594 <sup>1</sup>	5	1944,02; 1876,48; 1885,0; 2490,72; 1034,72;	5	2944,0; 1672,52; 2224,24; 4084,0; 1432,0	0,125 <sup>1</sup>
TGFbeta1, нг/мл	3	24738,66; 25417,41; 11141,37	3	18529,32; 16100,0; 27400,0	1,000 <sup>1</sup>	9	29687,04 [24839,31; 35185,41]	9	20800,00 [14560,77; 24442,29]	0,012 <sup>1</sup>	5	15432,93; 26542,29; 7600,0; 34141,26; 31992,93	5	13700,0; 14375,07; 19481,25; 15700,0; 1000,0	0,188 <sup>1</sup>
sIL6R	2	141,5; 104,5	2	124,75; 156,97	–	4	129,75; 210,5; 239,75; 187,75	4	123,45; 216,5; 239,75; 173,25	0,285 <sup>1</sup>	1	207,0	1	224,75	–



\*Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/21=0,002$

\*\*Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/22=0,002$

\*\*\*Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/21=0,002$

<sup>1</sup>Критерий Вилкоксона

<sup>2</sup>Критерий Мак-Немара

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. В группах с улучшением и отсутствием динамики отмечено повышение уровня ТТГ и снижение Т4; Т3 снижался во всех трех группах. Учитывая небольшую выборку, сравнительного анализа в группах не проводилось.

На следующем этапе проведено исследование взаимосвязи, персонализированной (расчетной) активности  $^{131}\text{I}$  и эффективности выполненной РЙТ, выделена группа риска, которой предпочтительно проводить персонализированный расчет терапевтической активности.

Группы с гипо-/эутиреозом и гипертиреозом после РЙТ статистически значимо различались по объему ЩЖ, ТТГ, индексу захвата, удельной активности. Так как показатель удельной активности является интегральным по отношению к объему ЩЖ и к двум параметрам, которые не показали статистическую значимость в сравнительном анализе, показатель удельной активности был исключен из списка предикторов эффективности РЙТ. Таким образом, были выбраны 3 независимых параметра: объем ЩЖ, ТТГ и индекс захвата, для которых выполнен ROC-анализ (рисунок 15, 16, 17).

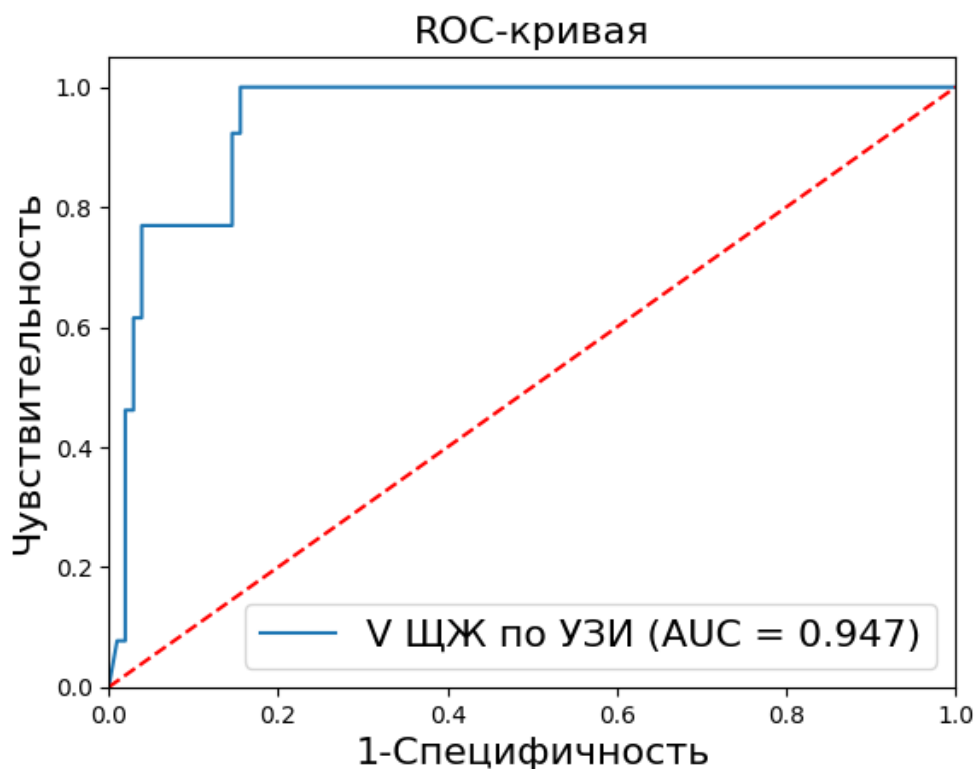


Рисунок 15 — ROC-анализ объема ЩЖ по УЗИ у пациентов с БГ с ЭОП для предсказания достижения гипо-/эутиреоза после 1 РЙТ через 6 месяцев

Согласно рисунку 15,  $AUC=0,947$  (95% ДИ: 0,862-1,000), что соответствует высокой диагностической способности. Согласно индексу Юдена, отрезная точка равна 34 мл. Согласно найденной отрезной точке, были выделены 2 подгруппы — пациенты с индексом захвата  $\leq 34$  мл и  $>34$  мл. В первой подгруппе эффективность была достигнута у 87/88 (99%) пациентов, во второй — у 14/28 (50%).

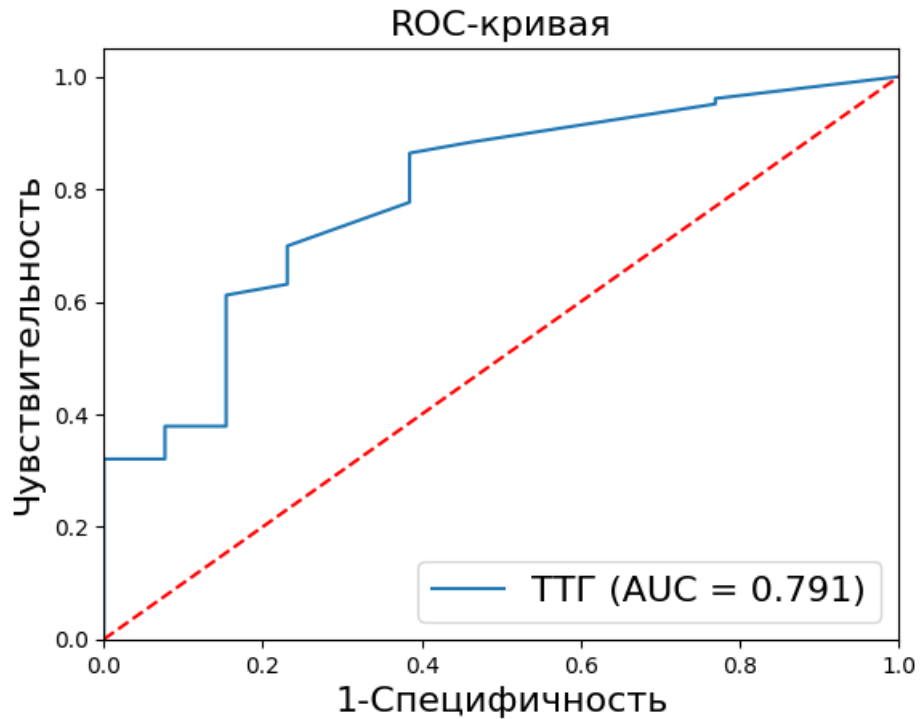


Рисунок 16 — ROC-анализ ТТГ у пациентов с БГ с ЭОП для предсказания достижения гипо-/эутиреоза после 1 РЙТ через 6 месяцев

Согласно рисунку 16,  $AUC=0,791$  (95% ДИ: 0,684-0,897), что соответствует средней диагностической способности. Согласно индексу Юдена, отрезная точка равна 0,0021 мМЕ/л. Согласно найденной отрезной точке, были выделены 2 подгруппы — пациенты с  $ТТГ >0,0021$  мМЕ/л и  $\leq 0,0021$  мМЕ/л. В первой подгруппе эффективность была достигнута у 88/93 (95%) пациентов, во второй — у 15/23 (65%).

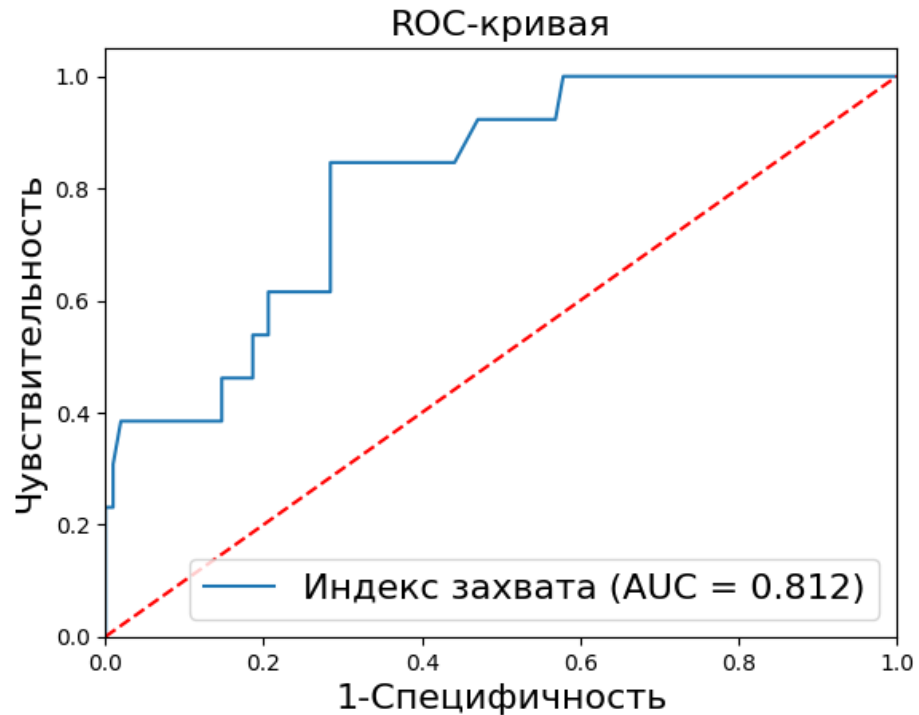


Рисунок 17 — ROC-анализ индекса захвата у пациентов с БГ с ЭОП для предсказания достижения эффективности после 1 РЙТ в течение 6 месяцев

Согласно рисунку 17,  $AUC=0,812$  (95% ДИ: 0,666-0,958), что соответствует средней диагностической способности. Согласно индексу Юдена, отрезная точка равна 8,1. Согласно найденной отрезной точке, были выделены 2 подгруппы — пациенты с индексом захвата  $\leq 8,1\%$  и  $> 8,1\%$ . В первой подгруппе эффективность была достигнута у 73/77 (95%) пациентов, во второй — у 29/38 (76%).

Согласно найденным отрезным точкам, 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, рисунок 18): 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.

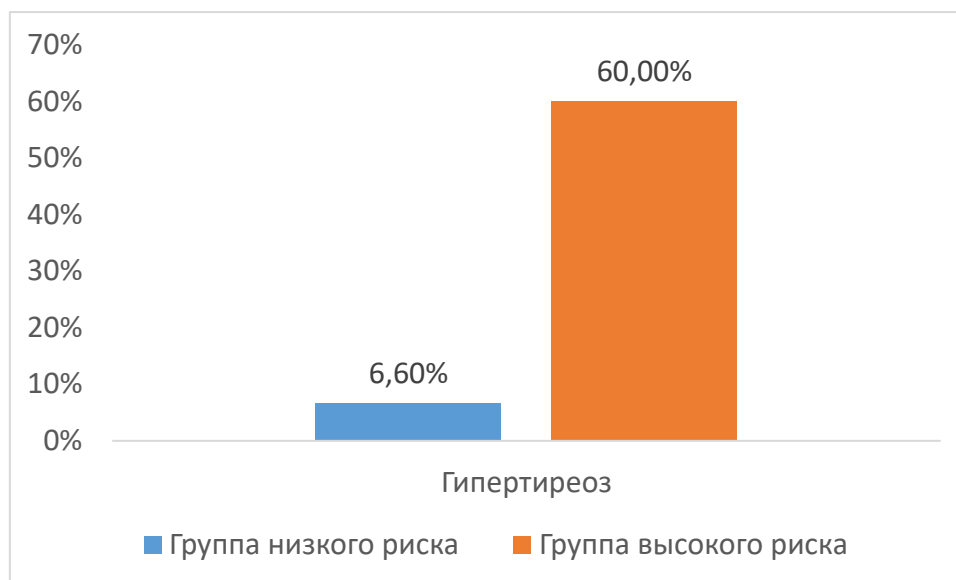


Рисунок 18 — Частота гипертиреоза после РИТ в группе низкого риска и группе высокого риска рецидива

Матрица классификации представлена в таблице 12.

Таблица 12 — Матрица классификации пациентов из групп высокого и низкого риска гипотиреоза, достигших гипо-/эутиреоза или оставшихся в гипертиреозе (n=116)

	Гипертиреоз (n=13)	Гипо-/эутиреоз (n=103)
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 ≤ 0,0021 мМЕ/л и индексом захвата >8,1%) шанс остаться в гипертиреозе через 6 месяцев после РИТ выше в 21 раз (ОШ = 21,21, 95% ДИ: 4,83-93,12).

Частота назначения персональных дозировок РИТ в группе высокого риска и группе низкого риска рецидива значимо не различалась (4 (40%) против 42 (40%), p=1,000, точный критерий Фишера), таким образом, этот фактор не повлиял на частоту эффективности в группах.

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 19.

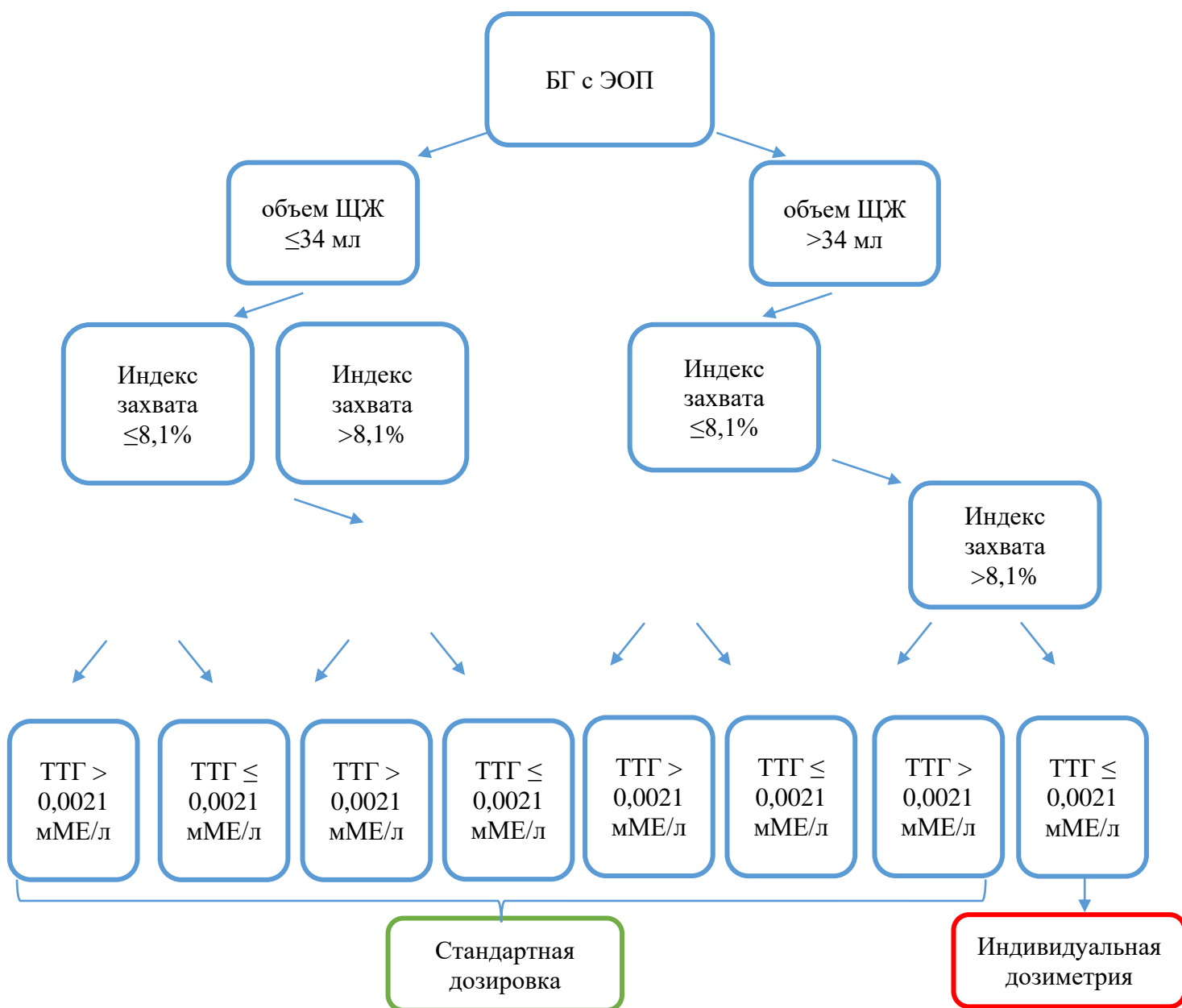


Рисунок 19 — Алгоритм назначения индивидуальной дозиметрии пациентам с БГ с ЭОП

### 3.1.3. Результаты исследования эффекта РЙТ в группе пациентов детского возраста с БГ

По данным 1-го этапа анализа результатов размер выборки составил 74 пациентов. Средний возраст составил 15 лет в диапазоне от 7 и до 17 лет, 62 (84%) девочки и 12 (16%) мальчиков. Длительность лечения тиреотоксикоза до проведения РЙТ составила 31 [13; 54] и варьировала от 1-120 месяцев. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Исходные клинические характеристики пациентов детского возраста с БГ (n=74)

Признак	Проведена однократная РЙТ (n=74)	
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)
<b>Демографические характеристики</b>		
Возраст, лет	74	15 [11; 16]
Мужской пол	74	12 (16%)
<b>Данные анамнеза</b>		
Длительность тиреостатической терапии, мес.	70	31 [13; 54]
Рецидив тиреотоксикоза при снижении дозы тиреостатика, чел.	41	30 (73%)
Рецидив при отмене тиреостатиков, чел.	44	30 (68%)
ЭОП, чел.	74	20 (27%)
<b>Инструментальные показатели</b>		
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	72	27,6 [20,3; 40,0]
<b>Гормональные показатели</b>		
ТТГ, мЕд/л	71	0,060 [0,008; 1,900]
свТ4, пМ/л	71	13,6 [10,2; 17,2]
свТ3, пМ/л	71	5,70 [4,64; 7,89]
АТ-рТТГ, Ед/л	64	8,40 [3,19; 20,19]
<b>Характеристики дозиметрического планирования</b>		
Объем правой доли ЩЖ по сцинтиграфии, мл	44	13,5 [9,4; 17,7]
Объем левой доли ЩЖ по сцинтиграфии, мл	45	12,3 [8,6; 15,2]
Индекс захвата, %	70	11,65 [7,6; 19,4]
Захват <sup>131</sup> I правой долей, %	45	52 [47; 57]
Захват <sup>131</sup> I левой долей, %	46	48 [43; 53]
Трейсерная активность, кБк	41	5600 [2800; 7800]
U <sub>тах</sub> без аппроксимации, %	45	0,45 [0,38; 0,50]
Активность <sup>131</sup> I, МБк	72	859,5 [707,5; 1070]
Удельная активность левая доля, МБк/мл	44	14,35 [11,41; 18,96]
Удельная активность правая доля, МБк/мл	43	14,69 [11,25; 21,18]
Удельная активность общ, МБк/мл	48	14,68 [11,51; 19,06]
Удельный захват 99-Тс левая доля	31	0,005 [0,003; 0,007]
Удельный захват 99-Тс правая доля	31	0,005 [0,003; 0,007]
Удельная захват общ, %	35	0,005 [0,004; 0,008]



Кроме того, следует отметить, что у 1 пациента с ЭОП наблюдалось ухудшение после РЙТ, по поводу которого была проведена пульс-терапия глюкокортикоидами.

Через 3 месяца гипотиреоз зарегистрирован у 35/68 (51%) пациентов, эутиреоз — у 21/68 (31%), гипертиреоз — у 12/68 (18%). Через 6 месяцев 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 доступные данные по уровню ТТГ у 67 пациентов. Гипотиреоз зарегистрирован у 56/67 (84%) пациентов, эутиреоз — у 6/67 (9%), гипертиреоз — у 5/67 (7%). Динамика функции щитовидной железы представлена на рисунке 20.

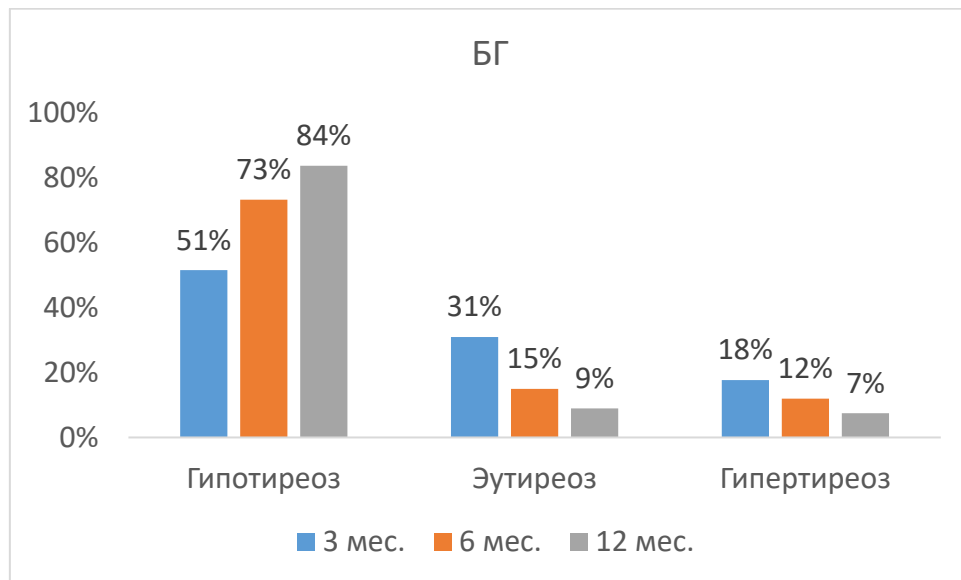


Рисунок 20 — Динамика функции щитовидной железы у пациентов детского возраста с БГ

На рисунке 21 проиллюстрирована доля пациентов с отсутствием гипо-/эутиреоза (то есть с наличием гипертиреоза) в разные промежутки времени после проведения РЙТ.

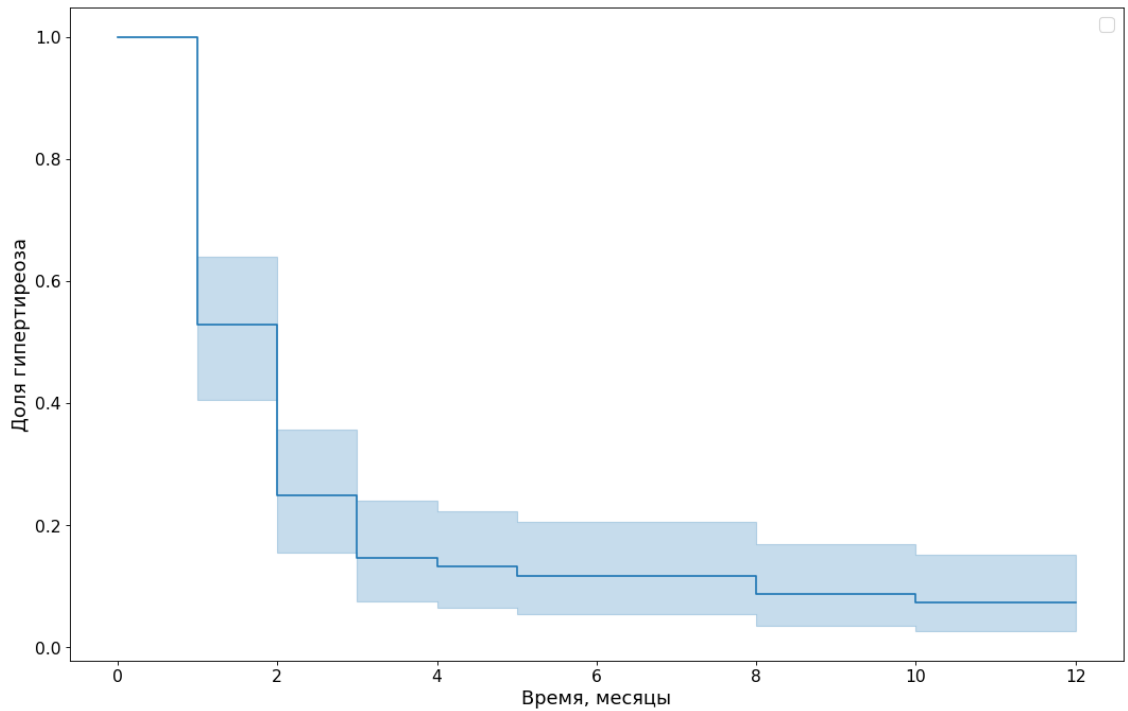


Рисунок 21 — Доля пациентов с отсутствием гипо-/эутиреоза после 1 сеанса терапии  $^{131}\text{I}$  в течение 12 месяцев (метод Каплана-Майера)

Среди пациентов, получивших РЙТ в анамнезе, был проведен отдельный анализ волюметрических данных (рисунок 22).

Далее были отдельно проанализированы пациенты с однократно проведенной РЙТ. 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 варьировала у разных пациентов от 12,2% до 94,3% (72,9 [52,8; 81,0] %).

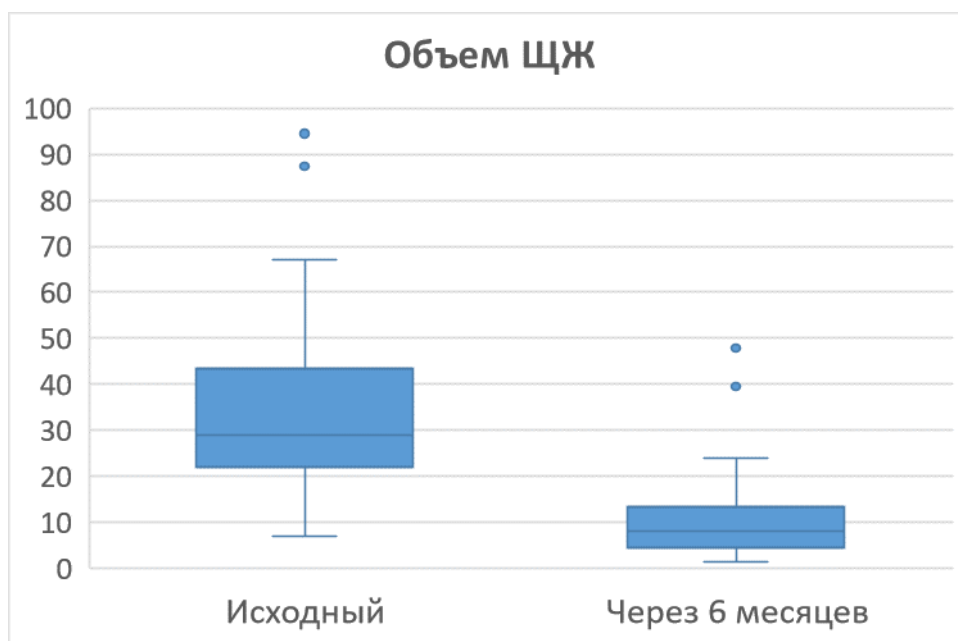


Рисунок 22 — Объем ЩЖ до и через 6 месяцев после проведения РЙТ

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. Результат сравнительного анализа представлен в таблице 14.

Таблица 14 — Сравнительный анализ пациентов с БГ после РЙТ, достигших и не достигших гипо-/эутиреоза в течение 6 месяцев, по исходным характеристикам (n=67)

Признак	Гипо-/эутиреоз (n=59)		Гипертиреоз (n=8)		p
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
<b>Демографические характеристики</b>					
Возраст, лет	59	15 [11; 16]	7	15 [13; 15]	0,708 <sup>1</sup>
Мужской пол, чел.	59	8 (14%)	8	0 (0%)	0,582 <sup>2</sup>
<b>Данные анамнеза</b>					
Длительность тиреостатической терапии, мес.	56	34 [19; 57]	8	23 [13; 72]	0,738 <sup>1</sup>
Рецидив тиреотоксикоза при снижении дозы тиреостатика, чел.	29	23 (79%)	7	7 (100%)	0,317 <sup>2</sup>
Рецидив при отмене тиреостатиков, чел.	29	24 (83%)	3	2 (67%)	0,476 <sup>2</sup>
ЭОП, чел.	59	14 (24%)	8	6 (75%)	0,007 <sup>2</sup>
<b>Инструментальные показатели</b>					

Продолжение таблицы 14

Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	59	28,0 [19,0; 41,0]	8	56,0 [41,6; 87,5]	0,002 <sup>1</sup>
<b>Гормональные показатели</b>					
ТТГ, мЕд/л	59	0,060 [0,010; 1,570]	7	0,005 [0,003; 0,010]	0,011 <sup>1</sup>
свТ4, пМ/л	59	13,6 [10,3; 17,2]	7	10,9 [1,39; 19,9]	0,393 <sup>1</sup>
свТ3, пМ/л	59	5,70 [4,38; 7,60]	7	9,10 [4,01; 10,37]	0,677 <sup>1</sup>
АТ-рТТГ, Ед/л	52	8,40 [2,99; 19,97]	7	40,00 [5,91; 207,60]	0,013 <sup>1</sup>
<b>Характеристики дозиметрического планирования</b>					
Объем правой доли ЩЖ по сцинтиграфии, мл	44	13,5 [9,4; 16,5]	5	25,5; 22,8; 15,6; 36,6; 38,7	0,004 <sup>1</sup>
Объем левой доли ЩЖ по сцинтиграфии, мл	45	12,3 [8,6; 15,2]	5	19,5; 26,1; 27,2; 33,3; 47,3	<0,001 <sup>1</sup>
Индекс захвата, %	58	11,6 [7,9; 20,0]	7	17,9 [2,1; 36,6]	0,478 <sup>1</sup>
Захват <sup>131</sup> I правой долей, %	45	52 [47; 56]	5	52; 48; 41; 53; 48	0,410 <sup>1</sup>
Захват <sup>131</sup> I левой долей, %	46	49 [44; 53]	5	48; 52; 59; 47; 52	0,466 <sup>1</sup>
Трейсерная активность, кБк	41	5500 [2786; 7600]	5	7800; 10600; 5300; 8900; 8300	0,026 <sup>1</sup>
Утах без аппроксимации, %	45	0,44 [0,38; 0,50]	5	0,45; 0,41; 0,44; 0,49; 0,53	0,497 <sup>1</sup>
Активность <sup>131</sup> I, МБк	59	828 [710; 1060]	8	1105 [656; 1215]	0,213 <sup>1</sup>
Удельная активность левая доля, МБк/мл	44	13,49 [11,12; 18,96]	5	15,46; 10,29; 10,98; 7,33; 6,82	0,040 <sup>1</sup>
Удельная активность правая доля, МБк/мл	43	13,57 [11,25; 21,18]	5	12,81; 10,88; 13,30; 7,52; 7,69	0,068 <sup>1</sup>
Удельная активность общ, МБк/мл	48	14,49 [11,45; 19,06]	6	13,96; 10,56; 11,82; 7,43; 7,21; 4,1	0,007 <sup>1</sup>
Удельный захват 99-Тс левая доля	32	0,005 [0,004; 0,007]	4	0,001; 0,008; 0,005; 0,005	0,900 <sup>1</sup>
Удельный захват 99-Тс правая доля	32	0,005 [0,003; 0,007]	4	0,0004; 0,008; 0,005; 0,005	0,900 <sup>1</sup>
Удельная захват общ, %	36	0,005 [0,004; 0,008]	5	0,0005; 0,009; 0,005; 0,005; 0,031	0,706 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>U-тест<sup>2</sup>Точный критерий ФишераПоправка Бонферрони  $P_0=0,05/26=0,002$ 

Таким образом, пациенты, достигшие гипо-/эутиреоза через 6 месяцев после РЙТ, характеризовались статистически значимо меньшим объемом ЩЖ по данным УЗИ и меньшим объемом левой доли ЩЖ по данным сцинтиграфии. На уровне статистической тенденции у данной группы пациентов был меньше объем правой доли ЩЖ по данным сцинтиграфии, выше уровень ТТГ, ниже уровень АТ к рТТГ, реже ЭОП, выше трейсерная активность, удельная активность левой доли ЩЖ и общая удельная активность.

Пациенты, достигшие гипо-/эутиреоза, и пациенты, оставшиеся в

гипертиреозе, статистически значимо различались по исходному объему ЩЖ. В связи с чем для данного параметра был выполнен ROC-анализ (рисунок 23).

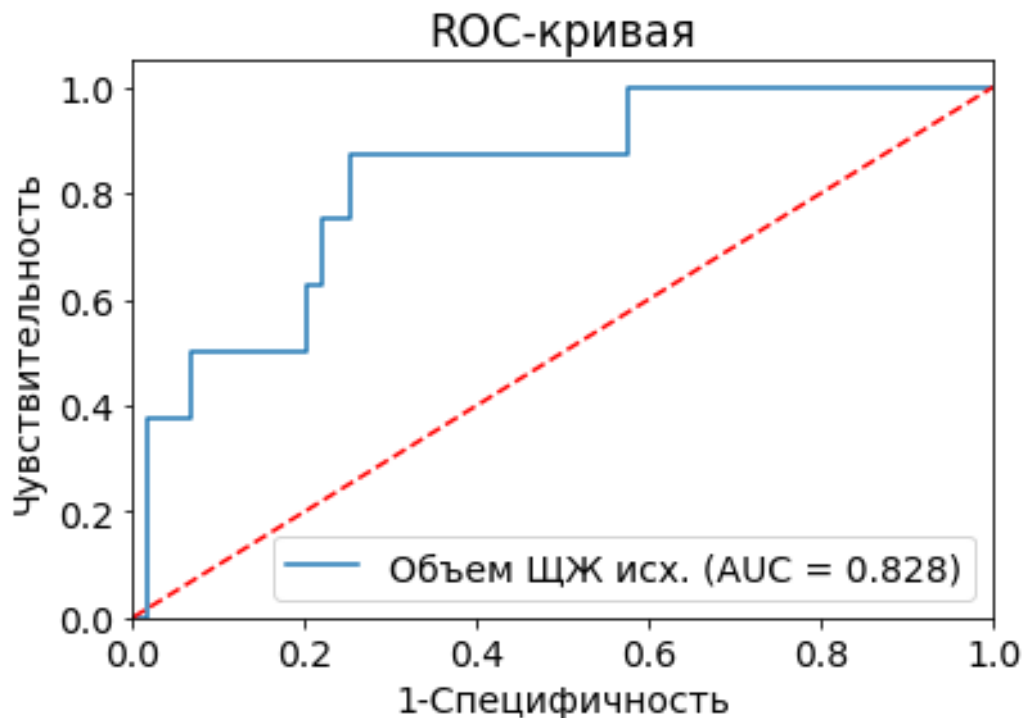


Рисунок 23 — ROC-анализ исходного объема ЩЖ у пациентов с БГ для предсказания достижения гипо-/эутиреоза после РЙТ через 6 месяцев после однократной РЙТ

Согласно рисунку 23,  $AUC=0,828$  (95% ДИ: 0,647-1,000), что соответствует средней диагностической способности. Согласно индексу Юдена, отрезная точка равна 40,4 мл. Согласно найденной отрезной точке, были выделены 2 подгруппы — пациенты с исходным объемом ЩЖ  $<40,4$  мл и  $\geq 40,4$  мл. В первой подгруппе (группа низкого риска) гипо-/эутиреоз после РЙТ был достигнут у 44/45 (98%) пациентов, во второй (группа высокого риска) — у 15/22 (68%). Факт нахождения пациента в группе высокого риска рецидива статистически значимо повышает частоту гипертиреоза после РЙТ в 14 раз (31,82% против 2,22%,  $p=0,001$ , точный критерий Фишера, рисунок 24).

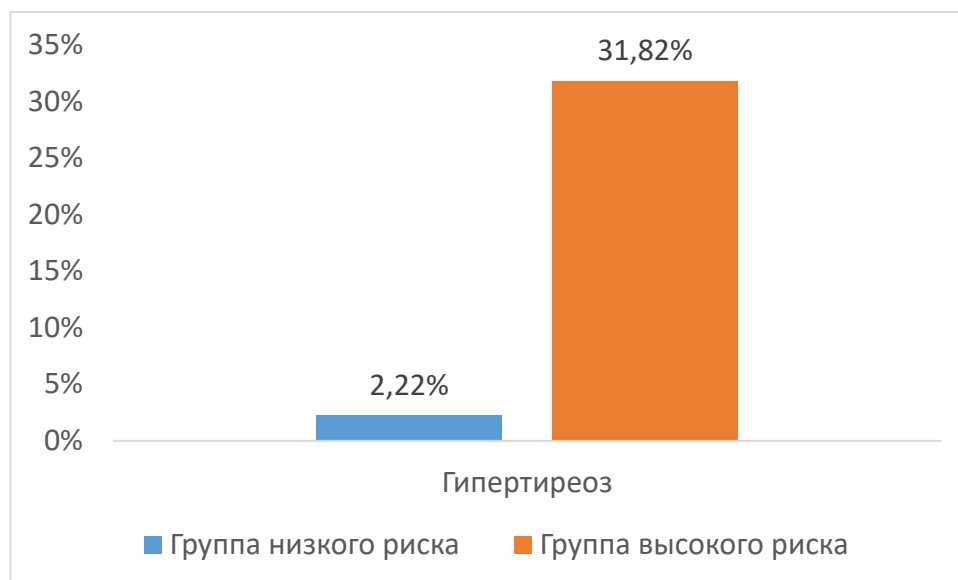


Рисунок 24 — Частота гипертиреоза после РИТ в группе высокого риска и группе низкого риска рецидива

Матрица классификации представлена в таблице 15.

Таблица 15 — Матрица классификации пациентов с 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 РИТ 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 РИТ, 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 частоты достижения гипо-/эутиреоза статистически значимо не различались 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 25.

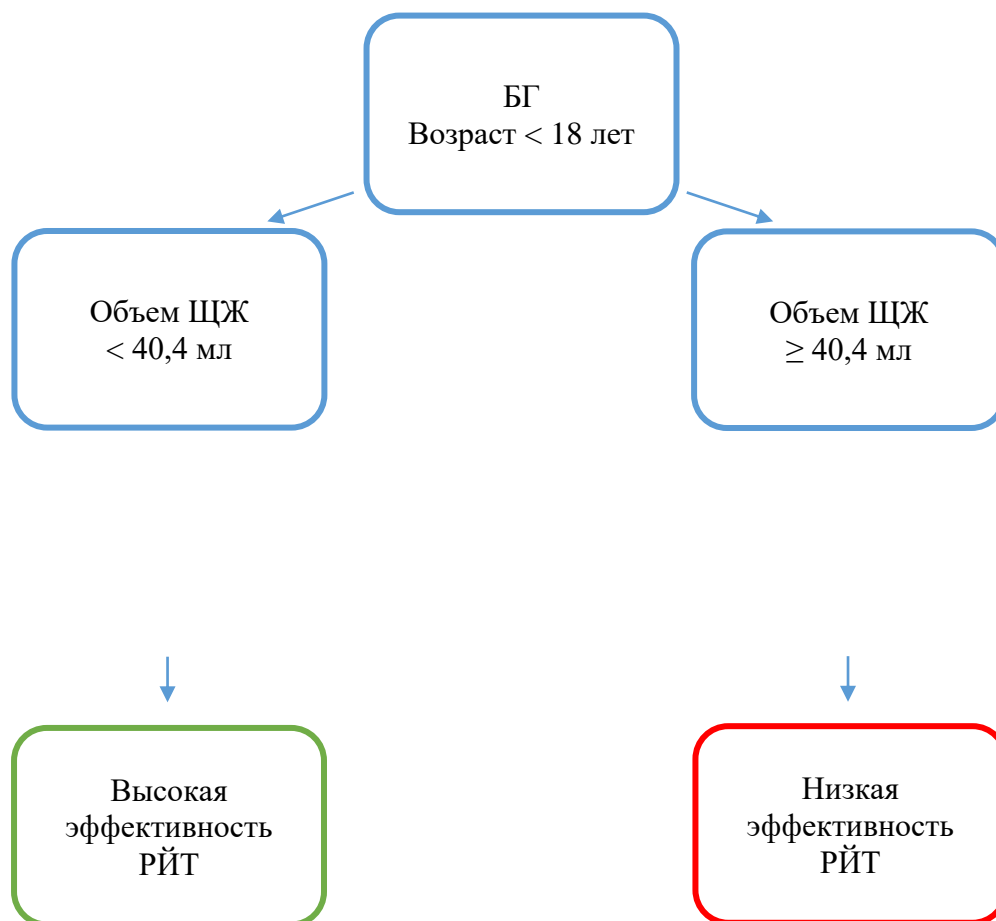


Рисунок 25 — Эффективность РЙТ у пациентов с БГ в педиатрической группе

### 3.2 Анализ эффективности РЙТ у пациентов с УТЗ

#### 3.2.1. Исследования эффективности РЙТ в группе взрослых пациентов с одноузловым УТЗ

Проведен анализ эффективности РЙТ в группе взрослых пациентов с одноузловым УТЗ на основании инструментальных, дозиметрических, клинических, гормональных данных. В исследование включено 60 пациентов, получивших РЙТ по поводу УТЗ. Средний возраст составил 56 лет в диапазоне от 21 и до 78 лет, 51 (85%) женщина и 9 (15%) мужчин. Длительность лечения тиреотоксикоза до проведения РЙТ составила 12 [6; 36] и варьировала от 1-192 месяцев. Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 16.

Таблица 16 — Исходные клинические характеристики взрослых пациентов с УТЗ (n=60)

Признак	Проведена однократная РЙТ (n=60)	
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)
<b>Демографические характеристики</b>		
Возраст, лет	60	56 [45; 65]
Мужской пол, чел.	60	9 (15%)
<b>Данные анамнеза</b>		
Длительность тиреостатической терапии, мес.	59	12 [6; 36]
Рецидив тиреотоксикоза, чел.	18	5 (28%)
<b>Инструментальные показатели</b>		
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	59	22,5 [12,6; 29,7]
<b>Гормональные показатели</b>		
ТТГ, мЕд/л	60	0,055 [0,010; 0,379]
свТ4, пМ/л	60	14,23 [12,35; 17,75]
свТ3, пМ/л	59	4,60 [4,02; 5,73]
АТ-рТТГ, Ед/л	54	0,89 [0,48; 2,30]
<b>Биохимические показатели</b>		
ЛПНП, ммоль/л	5	2,11; 3,40; 2,04; 4,07; 1,79
ЛПВП, ммоль/л	5	1,85; 1,64; 1,60; 4,53; 1,08
Холестерин общий, ммоль/л	6	4,19; 5,94; 5,08; 5,77; 5,94; 3,26
Триглицериды, ммоль/л	5	0,52; 1,10; 0,72; 1,01; 0,68



Продолжение таблицы 16

Характеристики дозиметрического планирования		
Объем ЩЖ по сцинтиграфии, мл	12	18,92 [15,83; 52,25]
Индекс захвата, %	60	2,20 [1,50; 4,10]
Захват, правая доля, %	60	60 [40; 82]
Захват, левая доля, %	60	40 [18; 60]
MUT – время мах накопления, ч	27	19 [16; 25]
MU – мах захват, %	27	37 [20; 43]
IU – интегральный захват, %	27	47 [35; 55]
Фактическая активность <sup>131</sup> I, МБк	60	920 [550; 1100]
Удельная активность, МБк/мл	27	11,55 [7,90; 15,83]
Удельный индекс тиреоидного накопления	60	0,12 [0,07; 0,20]
Мощность поглощенной дозы, Гр/ч	27	1,25 [0,85; 1,71]
Расчет персонализированной дозы, чел.	60	27 (45%)

В группе пациентов, прошедших курс РЙТ, были детально проанализированы функция ЩЖ и характеристики дозиметрического планирования. Дозиметрическое планирование прошли 27 (45%) пациентов.

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 РЙТ были доступны у 51 пациента, эутиреоз зафиксирован у 24/51 (47%), гипотиреоз — у 25/51 (49%), гипертиреоз — у 2/51 (4%). Через 12 месяцев были доступные данные по уровню ТТГ у 50 пациентов. Эутиреоз зафиксирован у 26/50 (52%) пациентов, гипотиреоз — у 24/50 (48%). Динамика функции щитовидной железы представлена на рисунке 26.

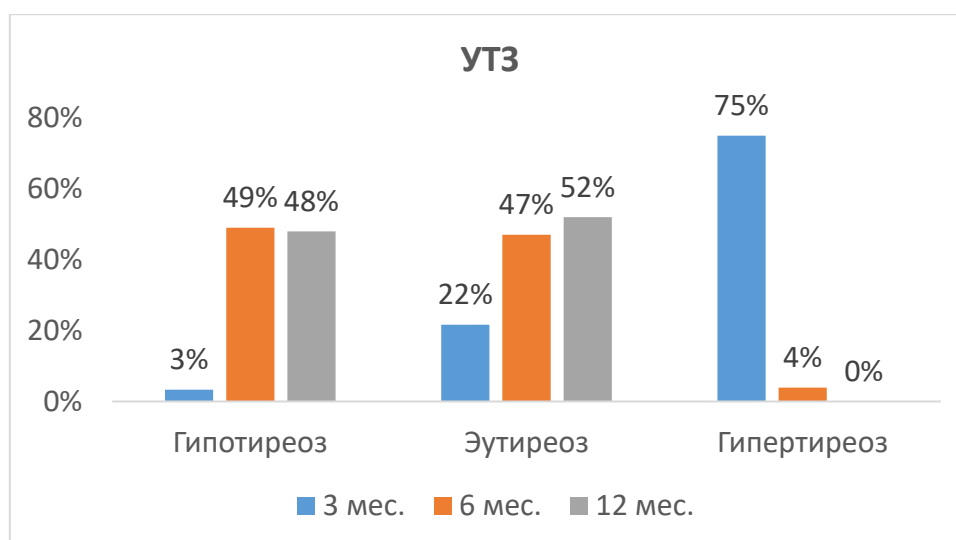


Рисунок 26 — Динамика функции щитовидной железы у пациентов с УТЗ

На рисунке 27 проиллюстрирована доля пациентов с отсутствием гипо/эутиреоза (то есть с наличием гипертиреоза) в разные промежутки времени после проведения РЙТ.

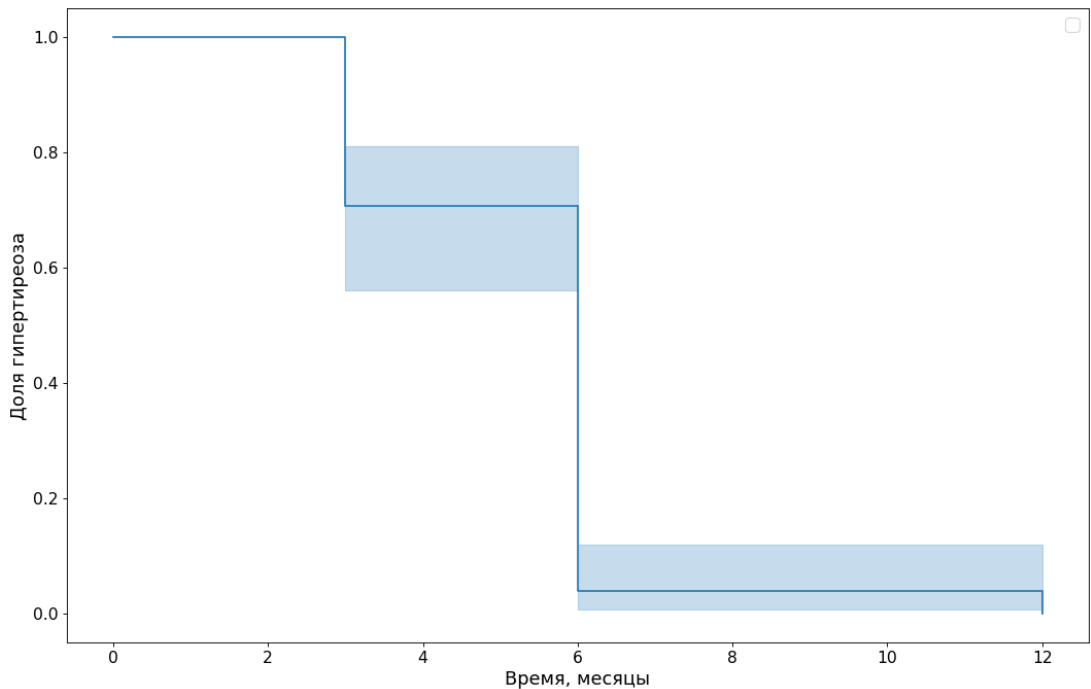


Рисунок 27 — Доля пациентов с отсутствием гипо-/эутиреоза после 1 сеанса терапии  $^{131}\text{I}$  в течение 12 месяцев (метод Каплана-Майера)

Среди пациентов, получивших РЙТ в анамнезе, был проведен отдельный анализ волюметрических данных (рисунок 28). Через 6 месяцев после РЙТ 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] %).

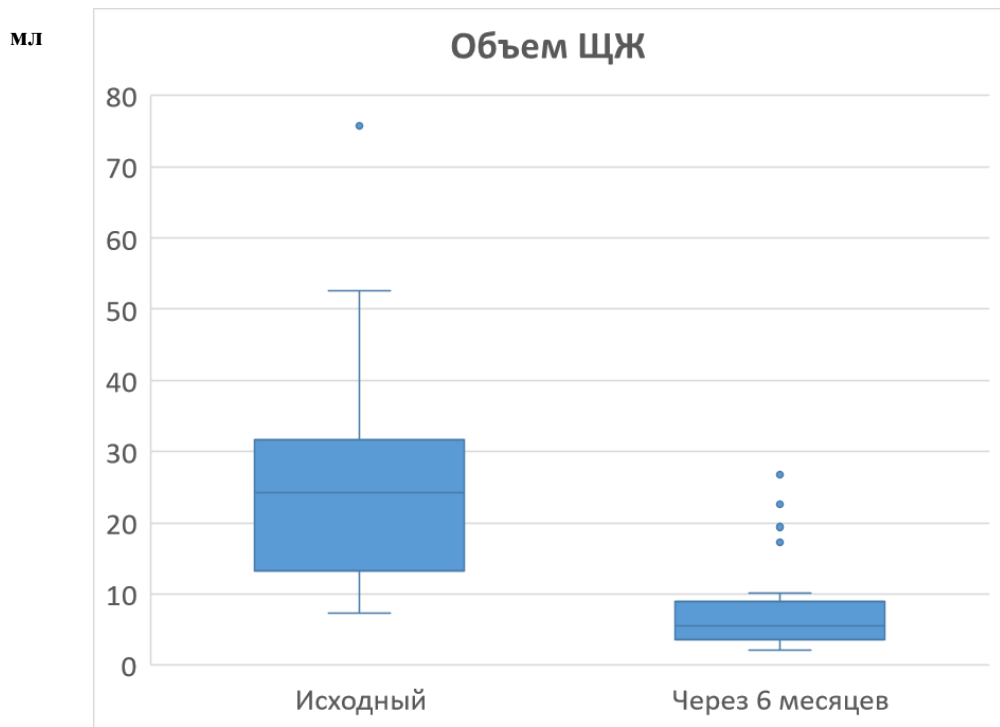


Рисунок 28 — Динамика объема ЩЖ до и через 6 месяцев после проведения РИТ

Верхняя и нижняя граница прямоугольников соответствует первому и третьему квартилям, отрезок внутри прямоугольника — второму квартилю (медианному значению). Горизонтальные черточки соответствуют 95 перцентилю, выбросы указаны кружочками. Снижение объема ЩЖ после лечения было статистически значимым,  $p < 0,001$  согласно критерию Вилкоксона для связанных выборок

По данным, представленным на рисунке 28,  $AUC = 0,688$  (95% ДИ: 0,539-0,838), что соответствует низкой диагностической способности. Согласно индексу Юдена, отрезная точка равна 13,6 пМ/л. Согласно найденной отрезной точке, были выделены 2 подгруппы — пациенты с уровнем св. Т4  $\geq 13,6$  пМ/л и  $< 13,6$  пМ/л. В первой подгруппе эутиреоз был достигнут у 18/28 (64%) пациентов, во второй — у 6/21 (29%).

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 (таблица 17).

Таблица 17 — Сравнительный анализ пациентов с УТЗ, достигших состояния эутиреоза и гипотиреоза в течение 6 месяцев после РЙТ, по исходным характеристикам (n=49)

Признак	Гипотиреоз (n=25)		Эутиреоз (n=24)		P
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
<b>Демографические характеристики</b>					
Возраст, лет	25	57 [42; 63]	24	54 [48; 65]	0,466 <sup>1</sup>
Мужской пол, чел.	25	4 (16%)	24	4 (17%)	1,000 <sup>2</sup>
<b>Данные анамнеза</b>					
Длительность тиреостатической терапии, мес.	25	24 [12; 48]	24	9 [4; 24]	0,028 <sup>1</sup>
Рецидив тиреотоксикоза, чел.	10	3 (33%)	6	2 (33%)	1,000 <sup>2</sup>
<b>Инструментальные показатели</b>					
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	22	18,8 [12,3; 27,1]	19	25,6 [18,6; 29,2]	0,132 <sup>1</sup>
<b>Гормональные показатели</b>					
ТТГ, мЕд/л	25	0,096 [0,020; 0,770]	24	0,035 [0,010; 0,295]	0,114 <sup>1</sup>
свТ4, пМ/л	25	12,80 [12,01; 15,00]	24	15,36 [13,31; 19,35]	0,024 <sup>1</sup>
свТ3, пМ/л	25	4,70 [4,20; 5,01]	24	4,60 [3,81; 6,38]	0,968 <sup>1</sup>
<b>Биохимические показатели</b>					
ЛПНП, ммоль/л	1	2,11	2	3,71; 2,55	–
ЛПВП, ммоль/л	1	1,85	2	1,43; 1,37	–
Холестерин общий, ммоль/л	2	4,19; 5,94	2	5,60; 4,38	–
Триглицериды, ммоль/л	1	0,52	2	1,20; 1,03	–
<b>Характеристики дозиметрического планирования</b>					
Объем ЩЖ по скintiграфии, мл	2	13; 13	7	24 [16; 73]	–
Индекс захвата, %	22	2 [2; 4]	24	2 [1; 3]	0,575 <sup>1</sup>
Захват, правая доля, %	22	53 [10; 82]	24	60 [49; 84]	0,511 <sup>1</sup>
Захват, левая доля, %	22	30 [16; 55]	24	40 [17; 56]	0,903 <sup>1</sup>
MUT – время мах накопления, ч.	2	19; 16	20	21 [16; 25]	–
MU – мах захват, %	2	40; 41	20	35 [20; 42]	–
IU – интегральный захват, %	2	50; 52	20	45 [31; 55]	–
Фактическая активность <sup>131</sup> I, МБк	25	920 [550; 1100]	24	1065 [550; 1100]	0,317 <sup>1</sup>
Удельная активность, МБк/мл	2	25,15; 24,86	20	23,35 [7,57; 86,08]	–
Удельный индекс тиреоидного накопления	22	0,23 [0,11; 0,39]	24	0,21 [0,05; 0,44]	0,927 <sup>1</sup>
Мощность поглощенной дозы, Гр/ч	2	2,50; 3,18	20	2,52 [0,82; 9,30]	–
Расчет персонализированной дозы, чел.	25	2 (8%)	24	20 (83%)	<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>U-тест

<sup>2</sup>Точный критерий Фишера

Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/14=0,004$

У пациентов, достигших в исходе РЙТ гипотиреоза, в анамнезе отмечались статистически значимо меньшая частота персонализированной дозиметрии, а также большая длительность тиреостатической терапии и более низкий уровень св. Т4 на уровне статистической тенденции. В связи с этим был проведен ROC-анализ уровня св. Т4 и длительности тиреостатической терапии (рисунок 29, 30).

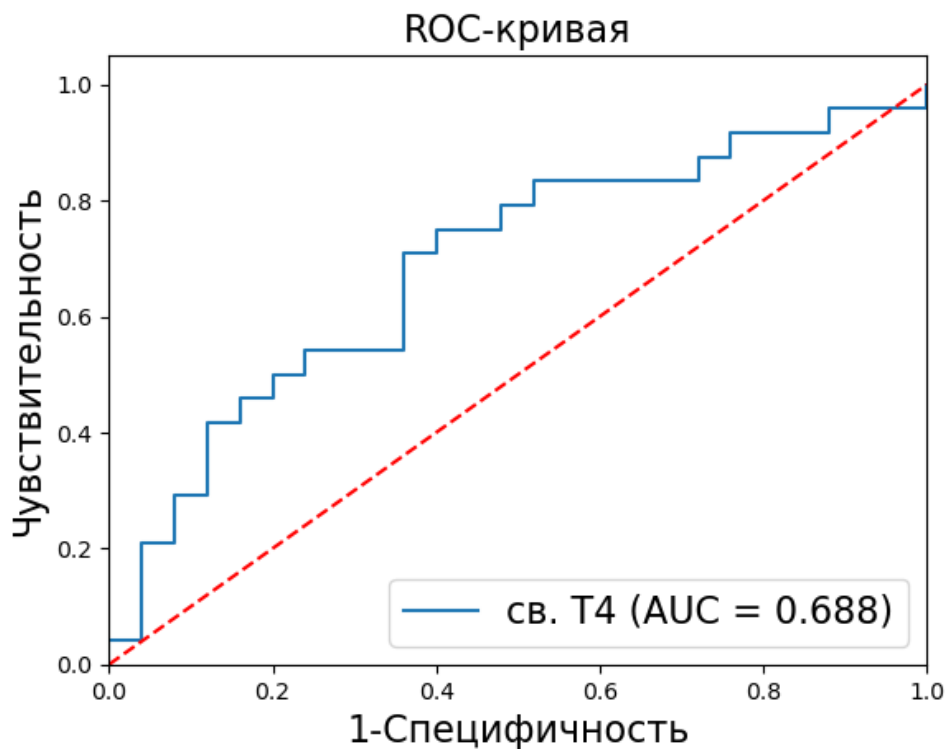


Рисунок 29 — ROC-анализ св. Т4 у пациентов с УТЗ для предсказания развития эутиреоза против гипотиреоза через 6 месяцев

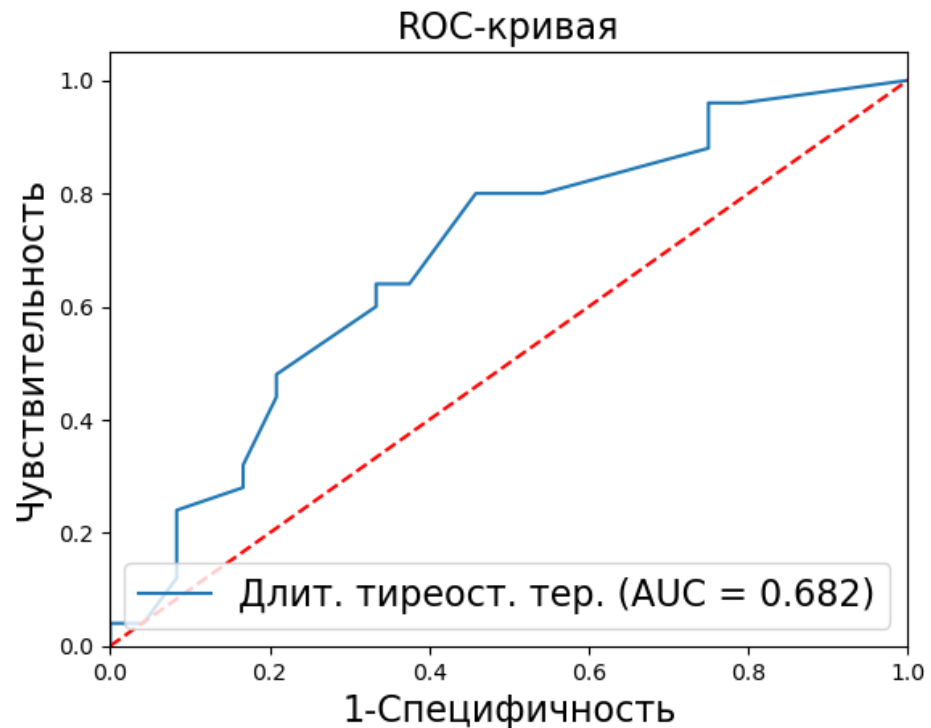


Рисунок 30 — ROC-анализ длительности тиреостатической терапии у пациентов с УТЗ для предсказания развития эутиреоза против гипотиреоза через 6 месяцев

По данным, представленным на рисунке 29,  $AUC=0,688$  (95% ДИ: 0,533-0,832), что соответствует низкой диагностической способности. Согласно индексу Юдена, отрезная точка равна 12 месяцев. Согласно найденной отрезной точке были выделены 2 подгруппы — пациенты с длительностью тиреостатической терапии <12 месяцев и  $\geq 12$  месяцев. В первой подгруппе эутиреоз был достигнут у 13/18 (72%) пациентов, во второй — у 11/31 (35%).

Согласно найденным отрезным точкам, 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, рисунок 31): 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.

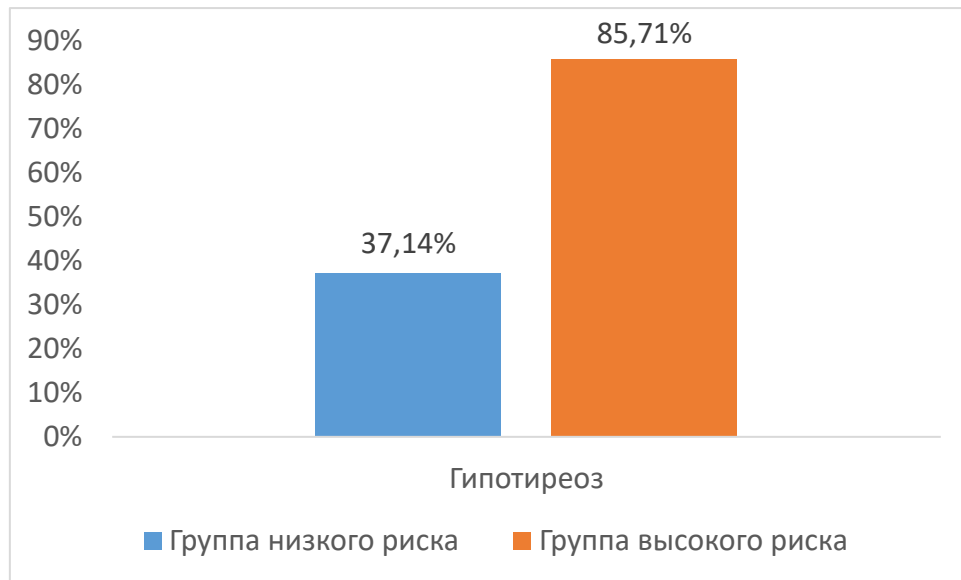


Рисунок 31 — Частота гипертиреоза после РИТ в группе низкого риска и группе высокого риска абляции

Матрица классификации представлена в таблице 18.

Таблица 18 — Матрица классификации пациентов из групп высокого и низкого риска рецидива с гипотиреозом и эутиреозом (n=49)

	Гипотиреоз (n=25)	Эутиреоз (n=24)
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 РИТ 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 32.



Рисунок 32 — Алгоритм назначения индивидуальной дозиметрии пациентам с УТЗ



### 3.2.2. Результаты исследования эффективности РЙТ в группе взрослых пациентов с МТЗ

Размер выборки пациентов с МТЗ составил 159 пациентов. Средний возраст составил 58 лет в диапазоне от 18 и до 83 лет, 146 (92%) женщин и 13 (8%) мужчин. Длительность лечения тиреотоксикоза до проведения РЙТ составила 13 [6; 48] и варьировала от 1-384 месяцев. Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 19.

Таблица 19 — Исходные клинические характеристики взрослых пациентов с МТЗ (n=159)

Признак	Проведена однократно РЙТ (n=159)	
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)
<b>Демографические характеристики</b>		
Возраст, лет	159	58 [46; 67]
Мужской пол, чел.	159	13 (8%)
<b>Данные анамнеза</b>		
Длительность тиреостатической терапии, мес.	153	13 [6; 48]
Рецидив тиреотоксикоза, чел.	69	30 (43%)
<b>Инструментальные показатели</b>		
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	155	24,6 [15,9; 37,6]
<b>Гормональные показатели</b>		
ТТГ, мЕд/л	157	0,080 [0,010; 0,595]
св.Т4, пМ/л	157	13,80 [11,76; 18,10]
св.Т3, пМ/л	152	4,99 [4,30; 6,80]
<b>Биохимические показатели</b>		
ЛПНП, ммоль/л	9	3,09 [ 2,09; 4,05]
ЛПВП, ммоль/л	9	1,31 [1,20; 1,77]
Холестерин общий, ммоль/л	11	5,09 [3,76; 6,08]
Триглицериды, ммоль/л	12	1,13 [0,85; 1,57]
<b>Характеристики дозиметрического планирования</b>		
Объем ЩЖ по сцинтиграфии, мл	4	20,08; 22,29; 80,24; 54,32
Индекс захвата, %	159	3,6 [1,9; 7,2]
Захват, правая доля, %	159	51 [43; 62]
Захват, левая доля, %	159	49 [37; 57]
MUT – время мах накопления, ч.	22	17 [11; 21]
MU – тах захват, %	22	42 [31; 53]
IU – интегральный захват, %	22	49 [41; 56]
Фактическая активность <sup>131</sup> I, МБк	159	1050 [740; 1100]
Удельная активность, МБк/мл	22	15,39 [10,71; 19,70]
Удельный индекс тиреоидного накопления	159	0,17 [0,08; 0,29]
Мощность поглощенной дозы, Гр/ч	22	1,66 [1,16; 2,13]
Расчет персонализированной дозы, чел.	159	22 (14%)

В группе пациентов, прошедших курс РЙТ, были детально проанализированы функция ЩЖ и характеристики дозиметрического планирования. Дозиметрическое планирование прошли 22 (14%) пациента.

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%). Динамика функции щитовидной железы представлена на рисунке 33.

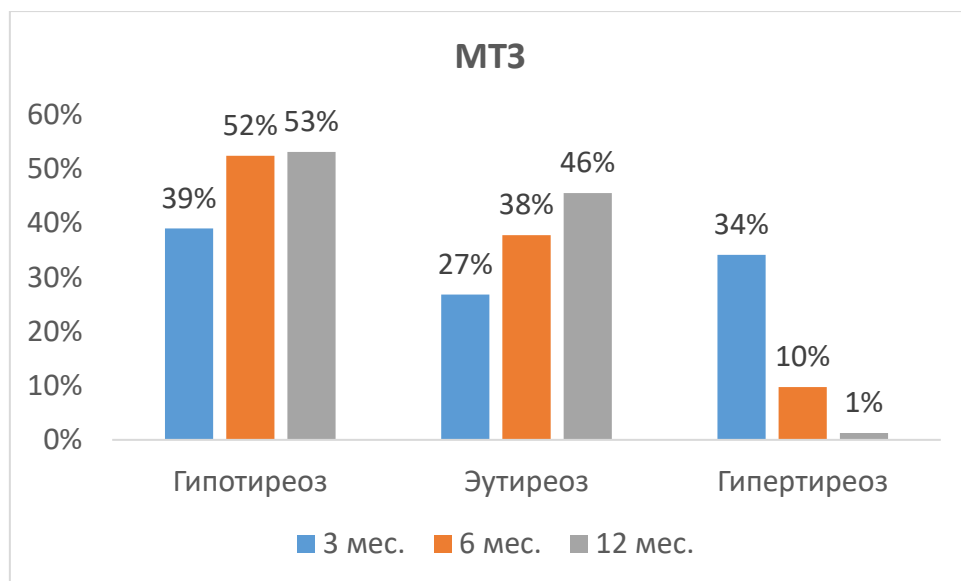


Рисунок 33 — Динамика функции щитовидной железы у пациентов с МТЗ

На рисунке 34 проиллюстрирована доля пациентов с отсутствием гипо-/эутиреоза (то есть с наличием гипертиреоза) в разные промежутки времени после проведения РЙТ.

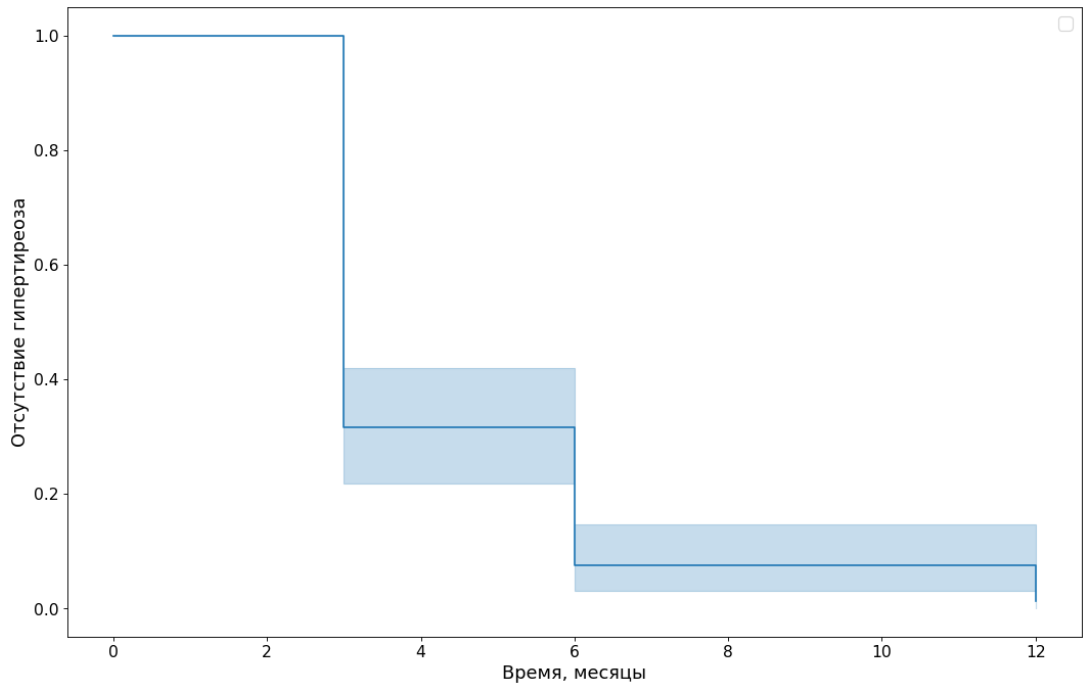


Рисунок 34 — Доля пациентов с отсутствием гипо-/эутиреоза после 1 сеанса терапии  $^{131}\text{I}$  в течение 12 месяцев (метод Каплана-Майера)

Среди пациентов, получивших РЙТ в анамнезе, был проведен отдельный анализ волюметрических данных (рисунок 35). 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] %).

мл

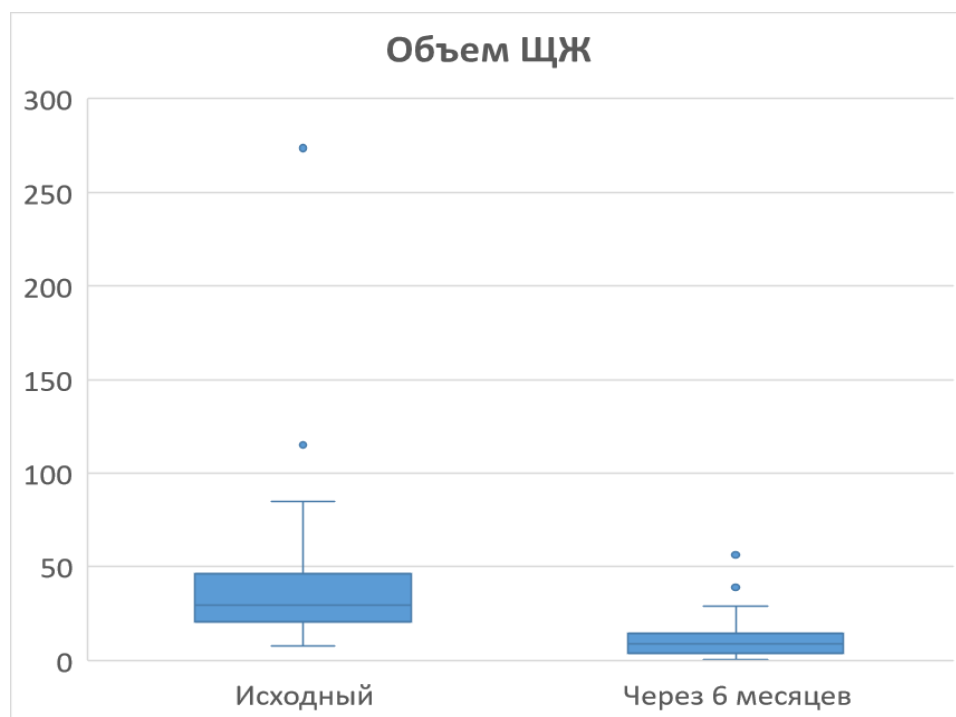


Рисунок 35 — Динамика объема ЩЖ до и через 6 месяцев после проведения РЙТ по поводу МТЗ.

Верхняя и нижняя граница прямоугольников соответствует первому и третьему квартилям, отрезок внутри прямоугольника — второму квартилю (медианному значению). Горизонтальные черточки соответствуют 95 перцентилю, выбросы указаны кружочками. Снижение объема ЩЖ после лечения было статистически значимым,  $p < 0,001$  согласно критерию Вилкоксона для связанных выборок

Был проведен сравнительный анализ групп пациентов, достигших гипо-/эутиреоза и гипертиреоза, по показателям до проведения РЙТ, с целью выявления потенциальных различий между исходными характеристиками (таблица 20).

Таблица 20 — Сравнительный анализ пациентов с МТЗ после РЙТ, достигших гипо-/эутиреоза и оставшихся в гипертиреозе через 6 месяцев, по исходным характеристикам (n=82)

Признак	Гипертиреоз (n=8)		Гипо-/эутиреоз (n=74)		p
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
<b>Демографические характеристики</b>					
Возраст, лет	8	57 [53; 60]	74	56 [39; 67]	0,684 <sup>1</sup>
Мужской пол, чел.	8	0 (0%)	74	6 (8%)	1,000 <sup>2</sup>

Данные анамнеза					
Длительность тиреостатической терапии, мес.	8	96 [30; 120]	73	13 [6; 36]	0,014 <sup>1</sup>
Рецидив тиреотоксикоза, чел.	8	6 (75%)	35	18 (51%)	0,270 <sup>2</sup>
Инструментальные показатели					
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	8	18,3 [15,4; 25,1]	74	25,9 [17,2; 40,9]	0,389 <sup>1</sup>
Гормональные показатели					
ТТГ, мЕд/л	8	0,010 [0,004; 0,085]	74	0,100 [0,010; 0,435]	0,061 <sup>1</sup>
свТ4, пМ/л	8	21,99 [16,00; 24,76]	74	13,73 [11,89; 17,53]	0,006 <sup>1</sup>
свТ3, пМ/л	8	6,95 [4,85; 9,32]	73	4,96 [4,29; 6,37]	0,089 <sup>1</sup>
Биохимические показатели					
ЛПНП, ммоль/л	0	–	7	3,200 [2,894; 4,139]	–
ЛПВП, ммоль/л	0	–	7	1,310 [1,124; 1,650]	–
Холестерин общий, ммоль/л	0	–	8	5,75 [4,94; 6,39]	–
Триглицериды, ммоль/л	0	–	8	1,30 [1,04; 1,74]	–
Характеристики дозиметрического планирования					
Объем ЩЖ по сцинтиграфии, мл	0	–	4	20,08; 22,29; 80,24; 54,32;	–
Индекс захвата, %	8	10 [5; 13]	74	4 [2; 6]	0,037 <sup>1</sup>
Захват, правая доля, %	8	46 [42; 60]	74	50 [42; 62]	0,747 <sup>1</sup>
Захват, левая доля, %	8	57 [48; 60]	74	50 [38; 58]	0,178 <sup>1</sup>
МУТ – время мах накопления, ч.	0	–	12	15 [10; 21]	–
МУ – мах захват, %	0	–	12	36 [29; 47]	–
IU – интегральный захват, %	0	–	12	49 [40; 56]	–
Фактическая активность <sup>131</sup> I, МБк	8	830 [645; 1100]	74	1100 [920; 1100]	0,142 <sup>1</sup>
Удельная активность, МБк/мл	0	–	12	12,79 [10,19; 17,28]	–
Удельный индекс тиреоидного накопления	8	0,46 [0,30; 0,58]	73	0,15 [0,08; 0,29]	0,002 <sup>1</sup>
Мощность поглощенной дозы, Гр/ч	0	–	12	1,38 [1,10; 1,87]	–
Расчет персонализированной дозы, чел.	8	0 (0%)	74	12 (16%)	0,596 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>U-тест<sup>2</sup>Точный критерий ФишераПоправка Бонферрони  $P_0=0,05/14=0,004$ 

Таким образом, пациенты, оставшиеся в гипертиреозе, характеризовались

статистически значимо большим удельным индексом тиреоидного накопления, а также на уровне статистической тенденции большей длительностью тиреостатической терапии, большим уровнем св. Т4 и большим индексом захвата.

Далее был проведен сравнительный анализ между группами пациентов, которые находились в эутиреозе и гипотиреозе через 6 месяцев после РЙТ. (представлен в таблице 21).

Таблица 21 — Сравнительный анализ пациентов с МТЗ после РЙТ, находившихся в эутиреозе и гипотиреозе через 6 месяцев, по исходным характеристикам (n=74)

Признак	Гипотиреоз (n=43)		Эутиреоз (n=31)		p
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
<b>Демографические характеристики</b>					
Возраст, лет	43	51 [36; 65]	31	59 [49; 68]	0,102 <sup>1</sup>
Мужской пол, чел.	43	5 (12%)	31	1 (3%)	0,391 <sup>2</sup>
<b>Данные анамнеза</b>					
Длительность тиреостатической терапии, мес.	43	22 [8; 48]	30	10 [0; 24]	0,028 <sup>1</sup>
Рецидив тиреотоксикоза, чел.	27	12 (44%)	8	6 (75%)	0,412 <sup>2</sup>
<b>Инструментальные показатели</b>					
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	43	25,0 [18,0; 34,3]	31	31,2 [16,0; 47,6]	0,197 <sup>1</sup>
<b>Гормональные показатели</b>					
ТТГ, мЕд/л	43	0,110 [0,006; 0,440]	31	0,090 [0,010; 0,470]	0,822 <sup>1</sup>
свТ4, пМ/л	43	12,80 [11,36; 18,10]	31	14,53 [12,98; 17,20]	0,082 <sup>1</sup>
свТ3, пМ/л	43	5,17 [4,10; 6,80]	30	4,85 [4,32; 6,13]	0,658 <sup>1</sup>
<b>Биохимические показатели</b>					
ЛПНП, ммоль/л	4	1,661; 3,088; 4,231; 2,700	3	4,047; 5,380; 3,200	0,216 <sup>1</sup>
ЛПВП, ммоль/л	4	0,891; 1,530; 1,048; 1,310	3	1,200; 1,840; 1,770	0,216 <sup>1</sup>
Холестерин общий, ммоль/л	4	3,33; 5,09; 6,08; 4,50	4	5,71; 8,02; 7,32; 5,78	0,112 <sup>1</sup>
Триглицериды, ммоль/л	4	1,73; 1,05; 1,78; 1,20	4	1,03; 1,40; 2,85; 1,02	0,665 <sup>1</sup>
<b>Характеристики дозиметрического планирования</b>					
Объем ЩЖ по сцинтиграфии, мл	2	20,08; 22,29	2	80,24; 54,32	0,245 <sup>1</sup>
Индекс захвата, %	43	4 [2; 7]	31	3 [2; 6]	0,161 <sup>1</sup>
Захват, правая доля, %	43	50 [45; 62]	31	48 [34; 62]	0,544 <sup>1</sup>

Захват, левая доля, %	43	49 [38; 55]	31	52 [30; 66]	0,511 <sup>1</sup>
MUT – время мах накопления, ч !	8	13 [9; 18]	4	19; 15; 14; 24	0,012 <sup>1</sup>
MU – тах захват, %	8	40 [31; 50]	4	36; 30; 29; 44	0,322 <sup>1</sup>
IU – интегральный захват, %	8	51 [41; 56]	4	49; 38; 34; 57	0,485 <sup>1</sup>
Фактическая активность <sup>131</sup> I, МБк	43	1100 [740; 1100]	31	1100 [920; 1100]	0,550 <sup>1</sup>
Удельная активность, МБк/мл	8	14,81 [10,51; 20,12]	4	11,90; 9,21; 8,38; 16,36	0,176 <sup>1</sup>
Удельный индекс тиреоидного накопления	43	0,20 [0,10; 0,36]	31	0,11 [0,06; 0,22]	0,013 <sup>1</sup>
Мощность поглощенной дозы, Гр/ч	8	1,60 [1,13; 2,17]	4	1,29; 1,31; 0,91; 1,77	0,176 <sup>1</sup>
Расчет персонализированной дозы, чел.	43	8 (19%)	31	4 (13%)	0,751 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>U-тест

<sup>2</sup>Точный критерий Фишера

Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/24=0,002$

У пациентов с достигнутым гипотиреозом длительность приема тиреостатической терапии была больше на уровне статистической тенденции. Также отмечалось меньшее время максимального накопления (MUT) и более высокий уровень удельный индекс тиреоидного накопления.

Пациенты, достигшие гипо-/эутиреоза, и пациенты, оставшиеся в гипертиреозе, статистически значимо различались только по удельному индексу тиреоидного накопления. В связи с чем для данного параметра был выполнен ROC-анализ (рисунок 36).

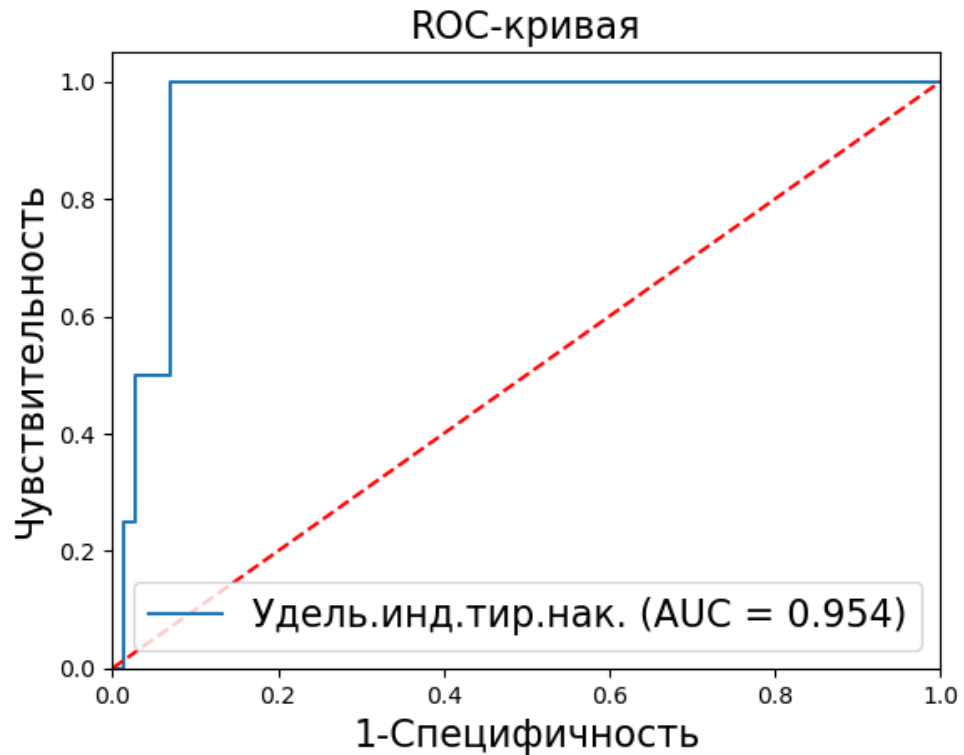


Рисунок 36 — ROC-анализ удельного индекса тиреоидного накопления у пациентов с МТЗ для предсказания достижения гипо-/эутиреоза после РЙТ через 6 месяцев

В соответствии с рисунком 36  $AUC=0,954$  (95% ДИ: 0,809-1,000), что соответствует высокой диагностической способности. Согласно индексу Юдена, отрезная точка равна 0,44. Согласно найденной отрезной точке, были выделены 2 подгруппы — пациенты с удельным индексом тиреоидного накопления  $\leq 0,44$  (группа низкого риска) и  $> 0,44$  (группа высокого риска). В первой подгруппе эффективность была достигнута у 70/73 (96%) пациентов, во второй — у 4/9 (44%). Таким образом, частота неэффективной РЙТ в группе высокого риска рецидива статистически значимо ( $< 0,001$ , точный критерий Фишера) выше в 13 раз (рисунок 37).



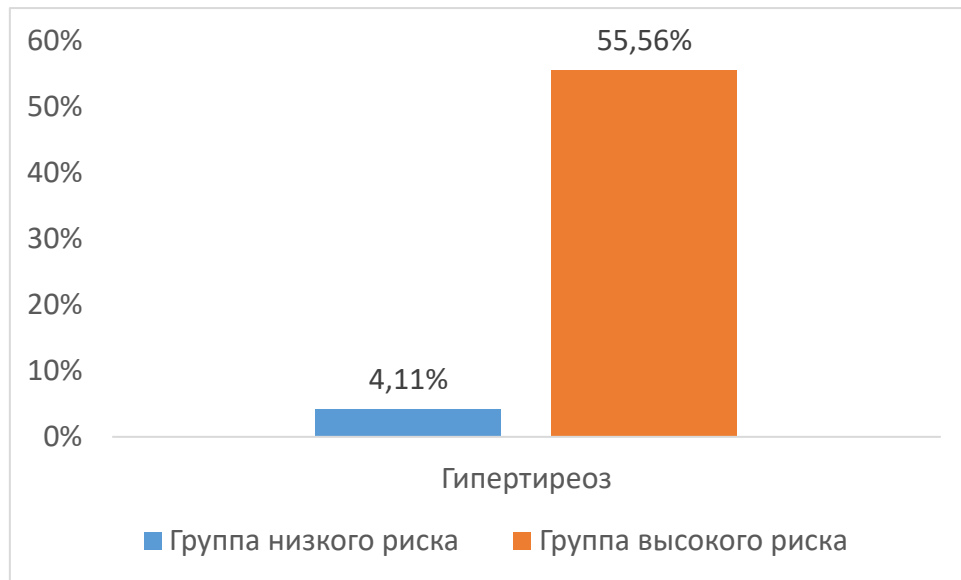


Рисунок 37 — Частота гипертиреоза после РИТ в группе низкого риска и группе высокого риска абляции

Матрица классификации представлена в таблице 22.

Таблица 22 — 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 РИТ выше в 29 раз (ОШ = 29,17, 95% ДИ: 5,07-167,92).

12/82 (15%) пациентам был проведен персональный расчет дозировки РИТ, из них ни у одного пациента не было гипертиреоза после РИТ. 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.

Таким образом, пациентам из группы риска рекомендовано проводить дозиметрическое планирование. Алгоритм представлен на рисунке 38.

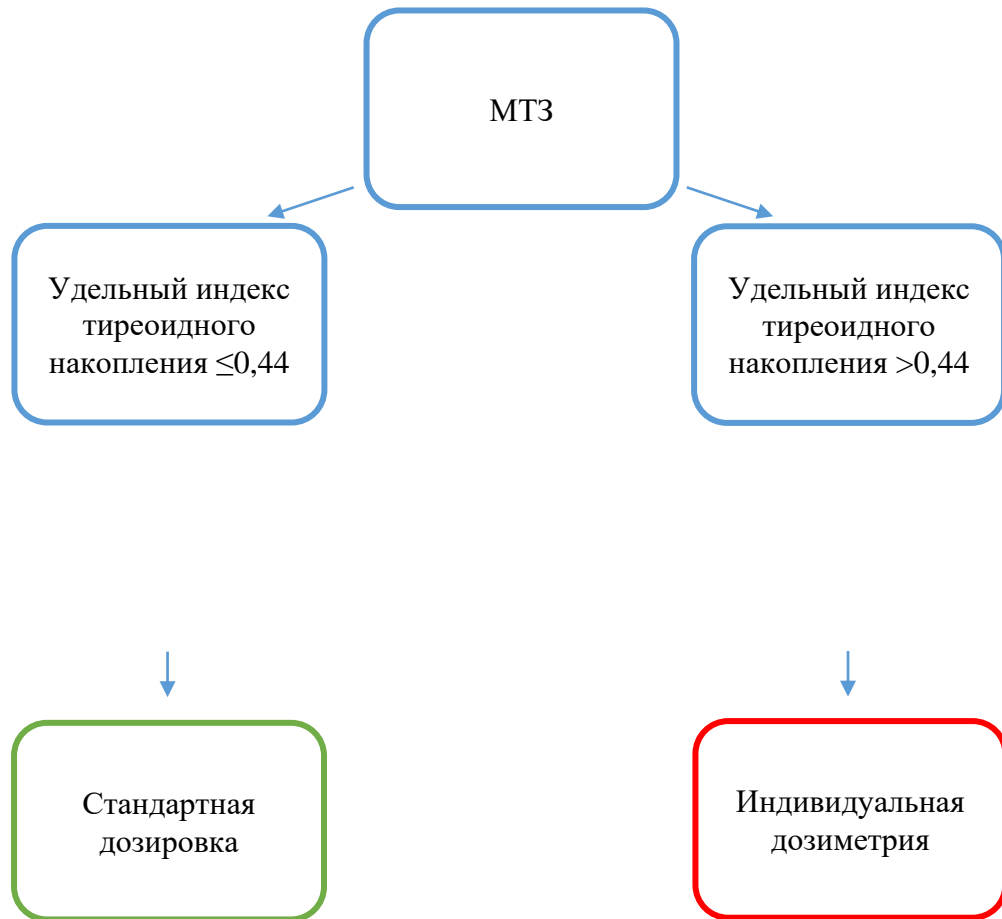


Рисунок 38 — Алгоритм назначения индивидуальной дозиметрии пациентам с МТЗ

### 3.3 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 радиоiodтерапии тиреотоксикоза заключалась в поиске прогностически значимых характеристик фармакокинетики  $^{131}\text{I}$ . Для этого разработана модель фармакокинетики  $^{131}\text{I}$ , представленная на рисунке 39.

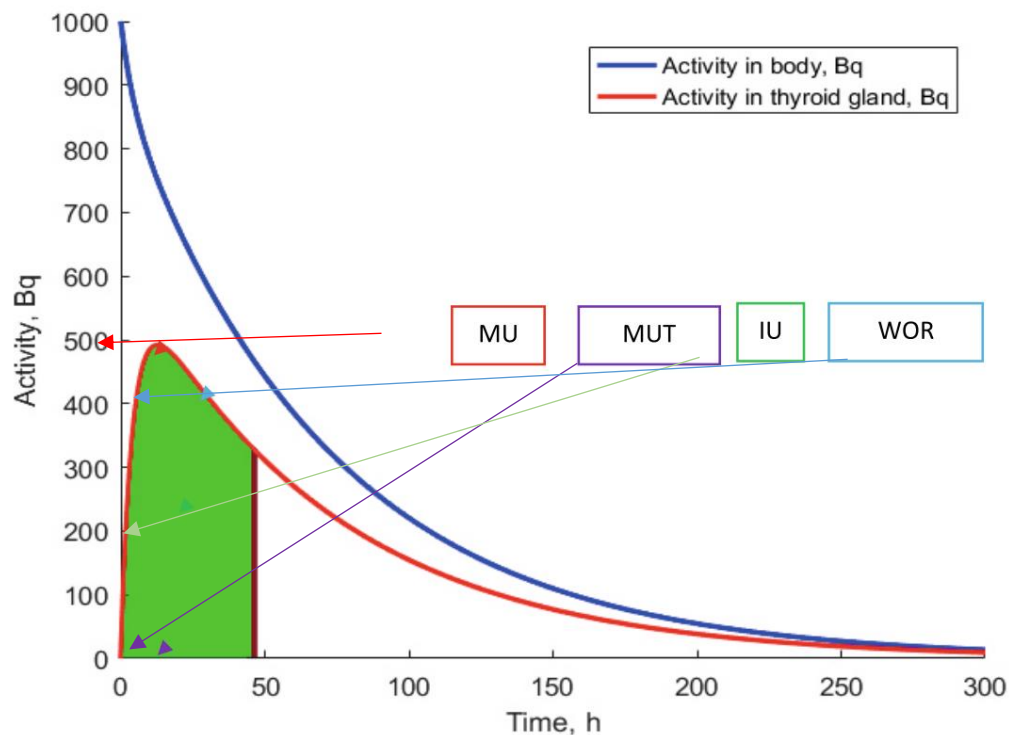


Рисунок 39 — Модель определения характеристик  $^{131}\text{I}$  за 48 часов после введения

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:

$$\text{MU} = \frac{A^{\text{max}}}{A_0}. \quad (10)$$

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

$$\text{IU} = \frac{\sum_1^{48} \bar{A}_i^1(t)}{\sum_1^{48} A_0(t)}. \quad (11)$$

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:

$$\text{PR}_{24-48} = \frac{A(24) - A(48)}{A(24)}. \quad (12)$$

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:

$$V_i = 0.24 \cdot (x_i^{\text{УЗИ}} + y_i^{\text{УЗИ}} + z_i^{\text{УЗИ}}) + 0.163 \cdot \sqrt[3/2]{0.785 \cdot x_i^{\text{сц}} \cdot y_i^{\text{сц}}}, \quad (13)$$

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

Данный способ расчета функционального объема щитовидной железы позволяет компенсировать ошибку определения объема разными инструментальными методами, в данном случае УЗИ и сцинтиграфией. 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:

$$S_0 = \frac{3 \cdot 10^{-5}}{V^{0,97}} \left[ \frac{\text{Гр} \cdot \text{мл}}{\text{МБк} \cdot \text{с}} \right] = \frac{108}{V^{0,97}} \left[ \frac{\text{Гр} \cdot \text{мл}}{\text{ГБк} \cdot \text{ч}} \right] \quad (14)$$

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

$$DR_{max} = A_0 \cdot MU \cdot S_0. \quad (15)$$

Распределение частоты эффектов лечения радиойодтерапии в зависимости от мощности поглощенной дозы в функционирующей ткани щитовидной железы представлены на рисунке 40. Вертикальными линиями отмечены критерии  $DR_{max}$  достижения эффекта лечения для случаев медикаментозно компенсированного тиреотоксикоза  $DR_{max} = 1,5$  Гр/ч и некомпенсированного тиреотоксикоза, либо сочетанного с эндокринной орбитопатией, либо предыдущая терапия пропитурицилом  $DR_{max} = 2,0$  Гр/ч.

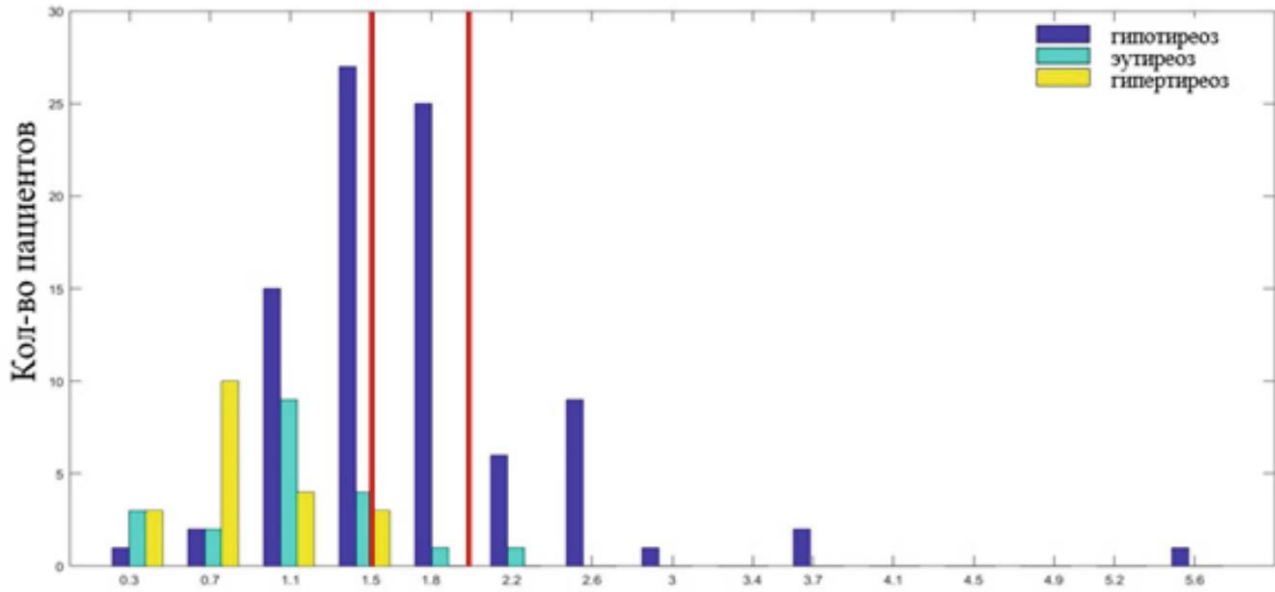


Рисунок 40 — Распределение эффектов лечения при проведении радиойодтерапии в зависимости от мощности поглощенной дозы в функционирующей ткани щитовидной железы

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

$$DR_{48} = A_0 \cdot IU \cdot S_0. \quad (16)$$

Распределение частоты эффектов лечения радиойодтерапии в зависимости от поглощенной дозы за 48 часов в функционирующей ткани щитовидной железы представлены на рисунке 41. 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.

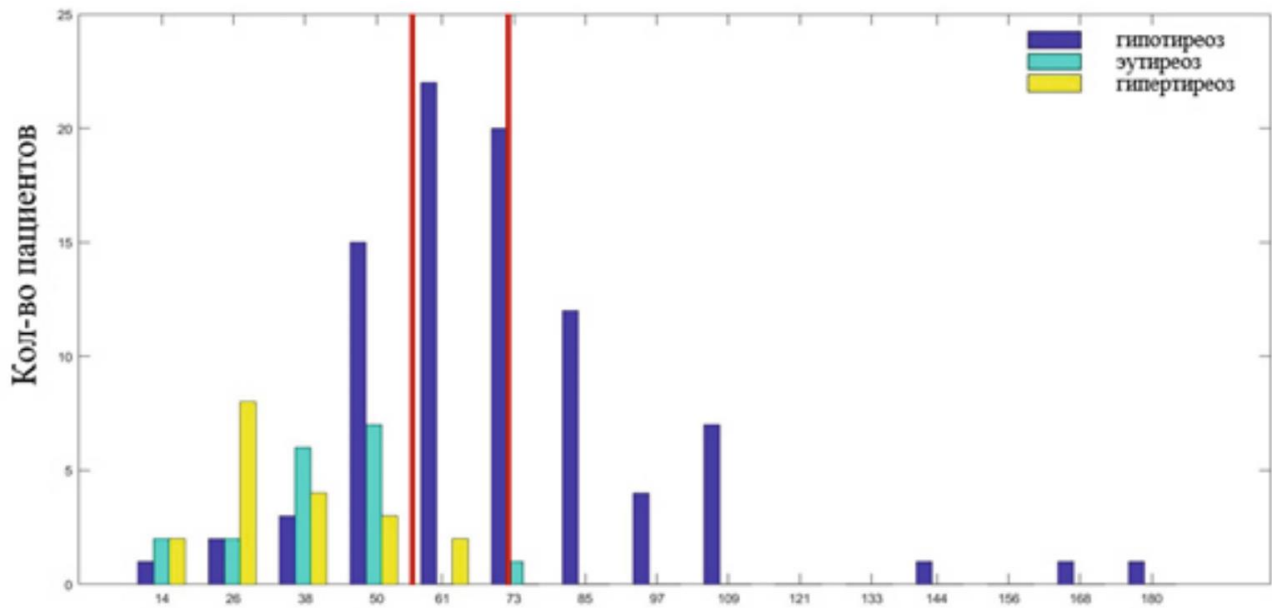


Рисунок 41 — Распределение эффектов лечения при проведении радиоiodтерапии в зависимости от поглощенной дозы за 48 часов в функционирующей ткани щитовидной железы

Совместное применение критерии  $DR_{max}$  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 42 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.

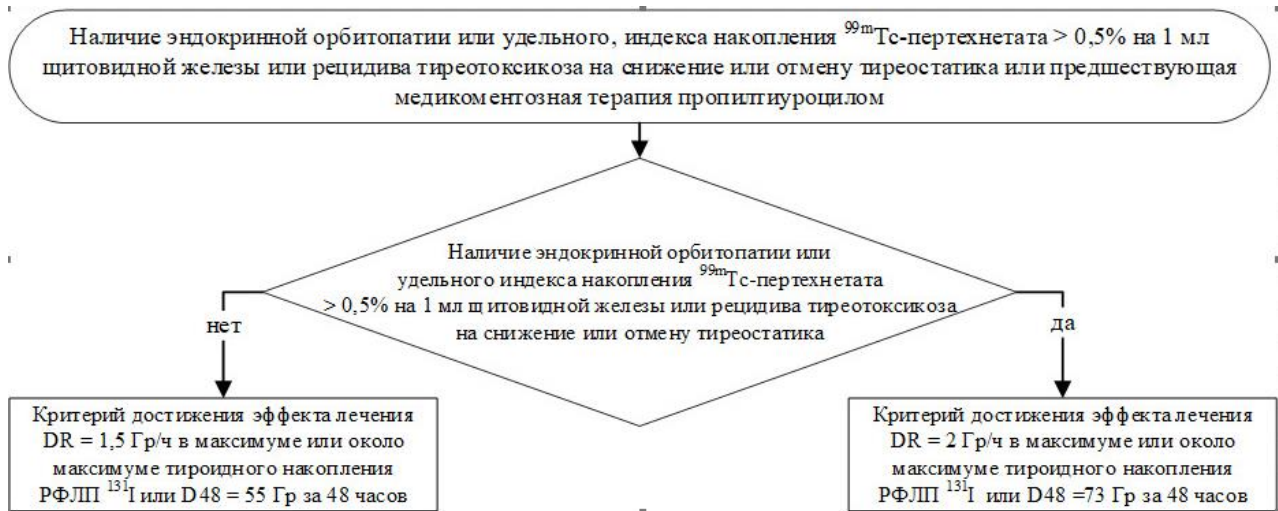


Рисунок 42 — Схема выбора модели расчета характеристик фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  и целевой поглощенной дозы в ткани щитовидной железы

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:

$$IU = \frac{\sum_1^{48} A^i(t)}{\sum_1^{48} A_0(t)}. \quad (17)$$

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

$$A_{\text{ТТ}}^i = \min \left( \frac{DR \cdot V_i^{0,97}}{MU \cdot U_i \cdot S_0}, \frac{D48 \cdot V_i^{0,97}}{IU \cdot U_i \cdot S_0} \right), \quad (18)$$

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 радиоiodтерапии тиреотоксикоза важным этапом является съем данных фармакокинетики щитовидной железы. Описание фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  — актуальная задача, решение которой заключается в разработке модели системы съема, методов и средств съема, которые позволяют повысить воспроизводимость.

Для съема данных фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  предложена камерная модель обмена  $^{131}\text{I}$  в организме пациента, см. Приложение К, где камерами являются щитовидная



железа как орган, синтезирующий гормон на основе йода, мочевой пузырь как орган выведения, тело как камера, где сосредоточен не учтенный йод в первых камерах и камера естественного радиоактивного распада  $^{131}\text{I}$ .

Описание четырехкамерной модели при помощи системы линейных дифференциальных уравнений с учетом распада представлено в следующем виде (Ур. 1):

$$\begin{aligned} \frac{dN_1(t)}{dt} &= -\lambda_{13} * N_1(t) - \lambda_{12} * N_1(t) + \lambda_{21} * N_2(t) - \lambda_{\text{распада}} * N_1(t) \\ \frac{dN_2(t)}{dt} &= \lambda_{12} * N_1(t) - \lambda_{21} * N_2(t) - \lambda_{\text{распада}} * N_2(t) \\ \frac{dN_3(t)}{dt} &= \lambda_{13} * N_1(t) - \lambda_{\text{распада}} * N_3(t) \\ \frac{dN_4(t)}{dt} &= \lambda_{\text{распада}} * N_3(t) + \lambda_{\text{распада}} * N_3(t) + \lambda_{\text{распада}} * N_3(t) \end{aligned} \quad (19)$$

$$N_1(0) = A_0, N_2(0) = 0, N_3(0) = 0, N_4(0) = 0,$$

где  $N_1(t)$  —  $^{131}\text{I}$  в камере «Кровоток»,  $N_2(t)$  —  $^{131}\text{I}$  в камере «Щитовидная железа»,  $N_3(t)$  —  $^{131}\text{I}$  в камере «Мочевой пузырь»,  $N_4(t)$  —  $^{131}\text{I}$  в камере «Естественный распад  $^{131}\text{I}$ »;  $\lambda_{12}$  — постоянная обмена из камеры  $N_1$  в камеру  $N_2$ ,  $\lambda_{21}$  — постоянная обмена из камеры  $N_2$  в камеру  $N_1$ ,  $\lambda_{13}$  — постоянная обмена из камеры  $N_1$  в камеру  $N_3$ ,  $\lambda_{\text{распада}}$  — постоянные распада  $^{131}\text{I}$ .

Графическое решение системы дифференциальных уравнений представлено в Приложении Л.

Технические средства съема данных фармакокинетики: система однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) в комплекте с коллиматорами для высоких энергий; медицинский индивидуальный дозиметр, разработка ООО «Политехформ-М».

Для съема данных фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  управление ОФЭКТ осуществляют с помощью рабочей станции, где прописывают протоколы исследований. Протокол исследования фармакокинетики включает поочередные получения первого

изображения всего тела с матрицей 1024x256 со скоростью движения стола 30 см/мин на 1-2-й час после введения  $^{131}\text{I}$ , второго и третьего статических изображения области щитовидной железы на 5-7-й и 23-25-й час с матрицей 256x256, четвертого изображения всего тела с матрицей 1024x256 со скоростью движения стола 30 см/мин на 47-49-й час.

Съем данных с помощью медицинского индивидуального дозиметра осуществляется при размещении двух дозиметров на теле человека: на уровне щитовидной железы и на уровне мочевого пузыря. Предварительно в дозиметры заносят коэффициенты, учитывающие выбранный для измерения мощности амбиентной дозы изотоп. На протяжении 2-3 суток пациент носит систему дозиметров, после чего передает дозиметры для обработки данных. Для восстановления кривых фармакокинетики  $^{131}\text{I}$  в теле, организме и выведенного из организма по данным медицинского индивидуального дозиметра применяют численные методы.

В качестве технического средства контроля качества съема данных фармакокинетики предлагается использовать антропоморфный органотропный радиодозиметрический фантом серии АРДФЭС, содержащий модель эндокринной системы человека, имеющий в составе наливную имитацию щитовидной железы различного объема, а также мочевой пузырь и почки, объединенные в единую гидросистему, см. Приложение Ж, И.

Применение радиодозиметрического фантома серии АРДФЭС в том числе позволяет проводить калибровку, градуировку средств приборного контроля активности радионуклидов, инкорпорированных в теле и органах человека

Предобработка данных фармакокинетики заключается в создании векторов данных активности в щитовидной железе с указанием периодов времени, когда были сделаны измерения. При расчете значений активности используют коэффициенты, полученные на этапе калибровки/градуировки технических средств съема.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении всего периода становления и существования РЙТ проблема подбора активности  $^{131}\text{I}$  была и остается дискуссионной на международном уровне. Сохранившаяся с 1940-х годов в связи с упрощенностью практика эмпирического подбора активностей  $^{131}\text{I}$  требует пересмотра в соответствии с принципами доказательной медицины в интересах улучшения качества и продолжительности жизни пациентов. Первым шагом в начале разработки данной проблемы стали работы Smith R.N. и Wilson G.M., опубликованные в Британском медицинском журнале в 1967 г. [153]. В 1995 г. по результатам проспективного рандомизированного мультицентрового исследования Peters H. et al. [136] были рассчитаны статистические корреляции между частотой ремиссии БГ после РЙТ в зависимости от дозы поглощения  $^{131}\text{I}$ : 50 Гр — 11% 100 Гр — 50%, 150 Гр — 67 %, 200 Гр — 80%, 250 Гр — 84%, 300 Гр — 88%, 350 Гр — 90%, 400 Гр — 93%. Современные данные, опубликованные в базе данных PubMed, представляют обширный компендиум исследований с различным уровнем убедительности рекомендаций и доказательности.

В ходе исследования, выполненного Boehm et al. (2022), было проведено обследование 126 пациентов через 6-9 месяцев после проведения РЙТ по поводу БГ; из них у 84 в качестве критериев эффективности радионуклидной терапии принималось достижение пациентами эутиреоидного/гипотиреоидного состояния в исходе абляции. Из 126 пациентов РЙТ показала эффективность у 84 (66,7%), у 42 (33,3%) запланированного результата получено не было. Наиболее важными и статистически значимыми параметрами, оказавшими влияние на исход РЙТ, являются масса ткани ЩЖ, а также период полувыведения  $^{131}\text{I}$ ; самая высокая частота успешного лечения гипертиреоза была достигнута при введении дозировки с периодом полувыведения 5,5 дней. Статистически значимых данных об эффективности интратерапевтической дозиметрии как предиктора успешности РЙТ терапевтического лечения получено не было [73].

В другом мультицентровом ретроспективном когортном исследовании, выполненном Trout AT et al. (2023) в период с ноября 2004 г. по октябрь 2019 г., была поставлена задача вычисления формулы подбора оптимальной дозы  $^{131}\text{I}$  для пациентов детского возраста с БГ ( $n=69$ , средний возраст:  $14,5\pm 2,5$  лет). Средняя доза назначенной активности  $^{131}\text{I}$  составила 12,5 мКи (463 МБк) (вариабельность 3,8-29,9 мКи [141-1,106 МБк]). По истечении 6 месяцев 54 (80,5%) пациента находились в состоянии гипотиреоза, 8 (11,9%) — эутиреоза, оставшиеся 5 — без изменений (7,6%). Двое пациентов из 5 радиоiod-резистентных вошли в состояние гипотиреоза по истечении 12 месяцев после терапии  $^{131}\text{I}$ , и лишь у 1 из ранее эутиреоидных — рецидив гипертиреоза. Было определено, что пониженный удельный захват РФЛП тканью ЩЖ был предиктором рецидива тиреотоксикоза ( $0,18$  мКи [6,7 МБк]  $\times$  %/мл v.  $0,31$  мКи [11,5 МБк]  $\times$  %/мл,  $P=0,0054$ ) через 6 месяцев после РЙТ [139].

Одним из важнейших этапов подготовки пациента к РЙТ является предварительная сцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом в режиме «все тело». По данным Zhao L et al. (2018) [41], важнейшими параметрами-предикторами успешного лечения РЙТ являются успешный захват тканями ЩЖ  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата ( $p<0,0001$ ), длительность болезни Грейвса ( $P=0,0140$ ) и уровень АТ-рТТГ ( $P=0,0103$ ).

По итогам исследования, проведенного Hammes J et al. (2018) с целью оценки эффективности лечения гипертиреоза в исходе МТЗ, наиболее эффективной и безопасной формулой расчета персонализированной активности была принята классическая формула Маринелли.

В настоящее время для подбора персонализированной активности при БГ, УТЗ и других состояний, сопровождающихся гипертиреозом, консенсусом дозиметрического комитета Европейской ассоциации ядерной медицины принято проводить пробное введение пациенту РФЛП  $^{131}\text{I}$  с последующим расчетом массы ЩЖ, величины энергии распада  $^{131}\text{I}$ , поглощенной дозы, удельного захвата РФЛП и периодом полураспада. Применение фиксированных активностей было признано

неэффективной и опасной мерой, чреватой как отсутствием ремиссии, так и развитием реакций гиперчувствительности со стороны пациентов [94].

Современные тренды развития медицины как области, стоящей на пересечении искусства и науки и ставящей во главу угла недопущение вреда здоровью пациента, характеризуются переходом от концепции медицины клинической к медицине персонализированной. Данный подход определяет выбор индивидуального плана лечения в зависимости от анамнестических, демографических, лабораторно-инструментальных, молекулярно-генетических и других методов исследований. Одной из медицинских областей, где вопрос о персонализации лечения приобретает экзистенциальный характер, является тераностика, которая подразумевает введение в организм пациента молекулярных агентов для накопления в области источников патологических процессов и их подавления под контролем визуализационных методик (сцинтиграфия). По данным библиометрических данных PubMed и Cochrane Library, за последние 20 лет отмечается тенденция к увеличению числа в мире публикаций, посвященных разработке персонализированных тераностических подходов к РИТ гипертиреоза человека.

На сегодняшний день подавляющая часть специалистов в процессе выбора тактики лечения гипертиреоза радиоактивным йодом  $^{131}\text{I}$  отдает предпочтение эмпирической методике подбора дозировки ввиду разнящихся и противоречащих друг другу формулах подбора персонализированной активности. Несмотря на техническую простоту и минимализацию временных затрат, злоупотребление эмпирическим подходом чревато назначением либо недостаточной, либо избыточной дозировки  $^{131}\text{I}$ , что может приводить к рецидиву гипертиреоза и потребности повторной радиойодтерапии — с одной стороны, и к ятрогенному повреждению печени и почек — с другой, соответственно. Рецидив гипертиреоза после неудачно проведенной терапии  $^{131}\text{I}$  снижает у взрослых пациентов ожидаемую продолжительность жизни за счет персистирования сердечно-сосудистого, остеопоротического и офтальмологического рисков, а также приводит к ухудшению показателей соматического и полового развития у детей, в

то время как неоправданная передозировка  $^{131}\text{I}$  создает избыточную фармакокинетическую нагрузку на почки и печень, повышая риск развития ятрогенного ОПП и цитолиза.

Основным принципом в основе данного исследования является разработка собственных методик расчета персонализированной активности, основанных на следующих данных: результатах анамнестического, лабораторного (в т.ч. гормонального), инструментального (в т.ч. сцинтиграфического и ультразвукографического) исследования, их обработки методами математического линейного регрессивного анализа, формирования фармакокинетических кривых  $^{131}\text{I}$ , предварительного исследования РФЛП на фантомах органов головы, шеи и таза. Масштабность данной задачи в совокупности с тенденцией к росту хронических неинфекционных заболеваний среди российского населения обязывают авторов к привлечению пациентов разного возраста с разнообразной тиреотоксической коморбидностью: БГ, УТЗ, МТЗ, ЭОП.

Впервые в России авторами в ходе исследования были сделаны такие важные акценты, как попытка осуществить расчет персонализированной активности для пациентов детского возраста, а также применить показатели цитокинового профиля (sTNF $\alpha$ -R1, sTNF $\alpha$ -R2, sIL-2R, sIL-6R, TGFbeta1) в качестве предикторов усугубления/развития глазных симптомов в исходе РЙТ БГ.

В литературе широко обсуждается вопрос о возможном ухудшении течения ЭОП после проведения РЙТ. Главным лимитирующим фактором проведения РЙТ БГ является активность аутоиммунного процесса в орбитах. Согласно клиническим рекомендациям EUGOGO, ETA, ATA (2021), лечение БГ в активную фазу ЭОП (CAS 5-7) только консервативное. В неактивную фазу (CAS 0-2) лечение БГ не отличается от лечения пациентов без ЭОП. В низко активную фазу (CAS 3-4) после РЙТ рекомендуется прием преднизолона с целью профилактики обострения ЭОП [63]. В нашем исследовании глюкокортикоиды (ГК) не назначались в связи с дизайном исследования.

ЭОП — это хроническое аутоиммунное заболевание орбиты, осложняющее течение БГ. Ключевую роль в иммунопатогенезе аутоиммунных заболеваний, в том

числе и ЭОП, играют цитокин-опосредованные механизмы. Орбитальные фибробласты продуцируют TGFbeta1, который оказывает преимущественно супрессорное влияние на динамику иммунного ответа за счет противовоспалительного эффекта, защищающего организм от избыточной продукции макрофагами и другими клетками воспаления цитотоксических соединений и индуцирует образование Т-регуляторных клеток (Tregs) на периферии.

**В нашем исследовании первые 3 месяца явились наиболее критичным периодом для ухудшения течения ЭОП.** У пациентов с ухудшением течения ЭОП через 3 месяца после РЙТ были выявлены снижение показателя TGFbeta1 от исходного по сравнению с пациентами с положительной динамикой ЭОП, а также достоверно более высокий уровень антител к рТТГ.

Роль солубилизированных рецепторов цитокинов до конца не определена. Связывание растворимого рецептора с его лигандом может подавлять его биологическую активность и снижать эффекты цитокинов на уровне тканей. Через 3 месяца также отмечалось снижение рецептора противовоспалительного цитокина sIL2R, уровень sTNFaR1 (маркер апоптоза) снижался во всех группах, что возможно связано с подавлением регуляторного звена иммунной системы в раннем постлучевом периоде. Через 6 месяцев уровни TGF-β1, sIL2R не отличались у пациентов с ухудшением и с улучшением течения ЭОП. Уровень sTNFaR1 (маркер апоптоза) у пациентов с улучшением достоверно повысился. Через 12 месяцев из-за маленькой выборки (2 пациента с ухудшением) анализ не проводился. В более позднем постлучевом периоде можно ожидать снижение активности провоспалительных цитокинов и повышение активности регуляторного звена иммунной системы.

Проведение РЙТ у пациентов с БГ и ЭОП в неактивной фазе или низко активной фазе снижает риск активации аутоиммунного воспаления в орбите. С другой стороны, минимальное изменение активности ЭОП после РЙТ всего на 1-2 балла по шкале CAS снижает результативность полученных данных. Наиболее показательной является динамика цитокина TGFbeta1. Достоверное снижение

TGFbeta1 после РИТ у пациентов с ухудшением течения ЭОП, по сравнению с пациентами с положительной динамикой ЭОП позволяют использовать TGFbeta1 в качестве биомаркера активации аутоиммунного процесса.

Выявленные в ходе данной работы ключевые показатели статистически значимо учитывают лекарственный анамнез, специфику распределения РФЛП  $^{131}\text{I}$  в ткани щитовидной железы, данные лучевых методов диагностики, профиль безопасности и фармакокинетические механизмы лекарственного метаболизма.

Подбор персональной активности  $^{131}\text{I}$  должен проводиться с учетом предварительного расчета и визуализации индивидуальных фармакокинетических кривых, предварительной тестовой нагрузки фантомных моделей внутренних органов, с применением технологий математического моделирования и учетом результатов лабораторно-инструментальных методов исследования у пациентов с разными нозологическими формами гипертиреоза.

В нашей стране наблюдается несоответствие числа медицинских учреждений, оказывающих профильную помощь в соответствии с доктриной ядерной медицины, по отношению к числу нуждающихся в данной помощи пациентов. Теме разработки РИТ не уделяется достаточного внимания со стороны средств массовой информации, что во многом затрудняет процесс как продвижения современных технологий в нашей стране, так и пагубно влияет на доступность высококвалифицированной медицинской помощи пациентам с эндокринными заболеваниями (в т.ч. гипертиреозом). Нельзя не учитывать фактор недоверия и опаски со стороны значительной доли населения стран постсоветского пространства к радионуклидным технологиям, сформировавшийся в результате аварий на Чернобыльской АЭС (1986 г.) и обнародования статистики по частоте развития злокачественной патологии ЩЖ у взрослых и детей в первые десятилетия после аварии [68]. Единственной эффективной мерой преодоления предвзятости является санитарно-просветительская работ врачей с разъяснением результатов обнадеживающих исследований, показывающих безопасность экспозиции при РИТ у пациентов детского возраста как наиболее уязвимой категории населения. Харизматичным примером безопасности являются результаты проспективного



исследования Rivkes S.A. et al. (1998) [145] с наблюдением более 1000 детей и подростков, прошедших РЙТ по поводу БГ. В данной выборке по истечению 5-20 лет не наблюдалось статистически значимого повышения уровня встречаемости дифференцированного рака щитовидной железы и опухолей других локализаций; кроме того, не отмечалось случаев бесплодия вследствие гипотетически возможного облучения гонад, что принципиально важно с точки зрения сохранения шансов на деторождение. В более поздних исследованиях Gambhir S. и Varai S. (2010) [84] с участием 116 детей и подростков (вариабельность возраста 3 лет 7 месяцев — 19 лет 9 месяцев) авторы на основании данных катамнеза подтвердили безопасность РЙТ с точки зрения полного отсутствия случаев рака ЩЖ и лейкемии, отсутствия спонтанных аборт и врожденных пороков развития плода у женщин даже через 26 и 36 лет после экспозиции.

В текущем исследовании как объем (масса) ЩЖ, так и удельная активность  $^{131}\text{I}$  статистически значимо влияли на эффективность лечения. Однако последний фактор непосредственно связан с объемом ЩЖ, влияние которого и оказывается наиболее значимым при выборе РЙТ в качестве тактики лечения. Несмотря на то что удельная активность  $^{131}\text{I}$  является статистически значимым параметром ( $p < 0,001$  в одномерном анализе), в данном исследовании мы не верифицировали его в качестве независимого предиктора в логистической регрессионной модели. Параметр «возраст» многомерной логистической регрессионной модели был подтвержден как статистически значимый. Ранее данный параметр уже изучался. Так, в исследовании из Таиланда (2013 г.), в котором 27 детям и подросткам (средний возраст 14,6 лет) была проведена РЙТ активностью  $^{131}\text{I}$  из расчета 150 мкКи на 1 г тиреоидной ткани, через 6 месяцев зарегистрирована частота посттерапевтического гипо- и эутиреоза 55,6% [100].

Согласно данным Румянцева П.О. и соавт. (2020) [19], эффективность РЙТ с использованием дозиметрического обеспечения при ее планировании у детей и подростков с БГ в нашем исследовании составила 81,8% согласно результатам наблюдения пациентов, на протяжении 6 месяцев после лечения. Основными прогностическими факторами эффективности лечения выступили объем ЩЖ с

OR=0,895 (95% ДИ 0,832–0,963; p=0,003), возраст пациента с OR=1,305 (95% ДИ 1,063–1,602; p=0,011) и уровень свободного Т4 с OR=1,234 (95% ДИ 1,028–1,481; p=0,024). Было установлено, что фактором более благоприятного исхода лечения является меньший объем ЩЖ (HR=0,976 (95% ДИ 0,958-0,995, p=0,011). Аналогичные данные были получены нами несколькими годами позже [14]. Подтверждение нами исходного объема ЩЖ в качестве важнейшего предиктора РЙТ БГ согласуется с выводами Американской тиреологической ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов, которые выделяют большой объем ЩЖ (50-80 мл) в качестве фактора недостаточной эффективности РЙТ, что может потребовать повторного проведения РЙТ, и рекомендует рассматривать в подобных случаях альтернативу в виде хирургического лечения [49]. Аналогичных взглядов придерживается Европейская ассоциация ядерной медицины, диктуя необходимость расчета активности  $^{131}\text{I}$  исходя из индивидуальных характеристик пациента с учетом объема ЩЖ [71].

Необходимо продолжить совершенствование алгоритмов индивидуального дозиметрического планирования и изучение предикторов эффективности терапии радиоактивным йодом в различных возрастных группах на более многочисленной и длительно прослеженной выборке пациентов.

Потенциал к применению радионуклидных методов в интересах здравоохранения и медицинской науки в целом остается недостаточно раскрытым; несмотря на неблагоприятный фон, специалисты по медицинской физике продолжают дорабатывать и усовершенствовать меры по техническому сопровождению процесса. Также отмечается пока что удручающая тенденция к недостаточному охвату населения Российской Федерации учреждениями, оказывающими медицинскую помощь по радиойодтерапии гипертиреоза, несоответствию числа врачей-радиологов возрастающим потребностям населения Российской Федерации. Данное обстоятельство во многом диктует необходимость усовершенствования существующих программ образования в высших учебных заведениях и постдипломных учреждения.

Поиск и разработка новых методов персонализированной терапии

гипертиреоза в группах коморбидных пациентов позволит сформировать положительный имидж для данного вида терапии, а также поспособствует развитию тераностических методов в медицине XXI века в России и мире.

## 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 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 (Sv) — 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-го 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
- <sup>99m</sup>Tc — изомер изотопа технеция-99
- AACE — 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 Грооте 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 — протоонкоген, 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 хромосоме 9 и отвечающий за удаление поврежденных белков

$^{131}\text{Xe}$  — ксенон-131

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года [Электронный ресурс]: указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204. — URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027> (дата обращения: 05.03.2024).
2. Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> симпортер (NIS): структура, функции, экспрессия в норме и опухолях / Е.Л., Джикия О.Н. Авилов, Я.Ю. Киселева [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. — 2018. — № 18(1). — С. 3.
3. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса / Н.Ю. Свириденко, В.Г. Лихванцева, Шеремета М.С. [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2011. — № 2. — С. 23-26.
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. — № 66(5). — С. 15-23.
5. Аутоиммунная патология щитовидной железы и эндокринная офтальмопатия: научное издание / Аветисов С.Э., Бабаева Д.М., Беловалова И.М. [и др.]: под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: «Печатных дел мастер», 2020. — С. 38-40.
6. Безлепкина, О.Б. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Грейвса у детей / О.Б. Безлепкина // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 60, № 3. — С. 59-68.
7. Ваганов, Н.В. Радионуклидная терапия в онкологии: клинические и ядерно-физические аспекты применения, тенденции развития / Н.В. Ваганов, А.В. Важенин, В.Б. Смирнов // Медицинская физика. — 2005. — № 3(27). — С. 41-57.

8. Визуализирующие методы исследования в диагностике эндокринной офтальмопатии / А.А. Чепурина, Н.Ю. Свириденко, О.В. Ремизов, И.М. Беловалова // Медицинская визуализация. — 2012. — № 1. — С. 36-44.
9. Дедов, В.И. Радиационная эндокринология / В.И. Дедов, И.И. Дедов, В.Ф. Степаненко. — М., 1993. — С. 207.
10. Диагностика и лечение функциональной автономии щитовидной железы / Е.К. Егорычева, Е.А. Трошина, Ф.М. Абдулхабирова [и др.] // Клиническая медицина. — 2006. — № 84(9). — С. 14-2.
11. Егоров, А.В. функционального состояния щитовидной железы после проведения диагностических исследований с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств / А.В. Егоров, Н.Ю. Свириденко, Н.М. Платонова // Проблемы Эндокринологии. — 2005. — № 51(1). — С. 50-52.
12. Ким, И.В. Миниинвазивные технологии и органосохраняющие операции в лечении доброкачественных заболеваний щитовидной железы : дисс. ... канд. мед. наук / Илья Викторович Ким. — Москва, 2005.
13. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом / Е.А. Трошина, Н.Ю. Свириденко, И.М. Беловалова [и др.]. — М.: РАЭ, 2021.
14. Клинический случай комбинированного лечения функциональной автономии щитовидной железы / У.В. Буйваленко, М.С. Шеремета, И.В. Ким [и др.] // Эндокринная хирургия. — 2023. — № 17(2). — С. 23-28.
15. Лечение болезни Грейвса при сопутствующей эндокринной офтальмопатии / Н.Ю. Свириденко, М.С. Шеремета, И.М. Беловалова [и др.] // Вестник офтальмологии. — 2021. — № 137(6). — С. 28-135.
16. Лущикова, А.П. К юбилею Эдит Хинкли Квимби / А.П. Лущикова, А.И. Чемшит // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2021. — № 17(4). — С. 26-29.
17. Методы и средства повышения эффективности лечебно-диагностических процессов в аппаратно-программном комплексе радиойодтерапии тиреотоксикоза человека : дисс. ... канд. тех. наук : 2.2.12. /

Трухин Алексей Андреевич; [Место защиты: ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)»]. — Москва, 2022. — 140 с.

18. Предикторы исходов радиойодтерапии болезни Грейвса / G.V. Shestakova, A.S. Efimov [et al.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2010. — № 6(3). — С. 48-53.

19. 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. № 66(4). — С. 68-76.

20. Прогностическое значение экспрессии натрий-йодного симпортера для высокодифференцированного рака щитовидной железы / Д.Ю. Семенов, М.Е. Борискова, У.В. Фарафонова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2015. — № 11(1). — С. 50-58.

21. Радиойодтерапия тиротоксикоза у детей. Показания, эффективность и безопасность. Обзор литературы / П.О. Румянцев, А.В. Кияев, М.В. Шеремета [и др.] // Эндокринная хирургия. — 2016. — № 10(4). — С. 6-12.

22. Редакция журнала П.Э. Памяти Веры Георгиевны Спесивцевой // Проблемы Эндокринологии. — 2001. — № 47(1). — С. 47-47.

23. Румянцев, П.О. История появления терапии радиоактивным йодом / П.О. Румянцев, С.В. Коренев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2015. — № 11(4). — С. 51-55.

24. Свириденко, Н.Ю. По материалам международного симпозиума «Тиреоид-ассоциированная офтальмопатия» (Thyroid Eye Disease) (июнь 2016, Лондон) / Н.Ю. Свириденко, М.С. Шеремета, Я.О. Груша // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2016. — № 12(3). — С. 12-19.

25. Свириденко, Н.Ю. Тиреотоксикоз // Общая врачебная практика: национальное руководство: под ред. И.Н. Денисова, О.М. Лесняк / Н.Ю. Свириденко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — С. 677-689.

26. Свириденко, Н.Ю. Функциональная автономия при эндемическом зобе / Н.Ю. Свириденко // Проблемы Эндокринологии. — 2005. — № 51(1). — С. 40-41.

27. Свириденко, Н.В. Склеротерапия узловых образований щитовидной железы при функциональной автономии : диссе. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Свириденко Надежда Владимировна; [Место защиты: ГОУВПО «Российский государственный медицинский университет»]. — Москва, 2010. — 107 с.

28. Случай врожденного гипотиреоза в сочетании с нейросенсорной тугоухостью (синдром Пендреда), обусловленный дефектом гена TPO / Н.А. Макрецкая, О.Б. Безлепкина, О.А. Чикулаева [и др.] // Проблемы Эндокринологии. — 2017. — № 63(2). — С. 110-113.

29. Сцинтиграфия в диагностике диффузной и узловой патологии щитовидной железы / П.О. Румянцев, М.В. Дегтярев, Д.С. Дзейтова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2019. — № 15(4). — С. 138-147.

30. Терапия радиоактивным йодом. В кн.: Эндокринология. Национальное руководство: под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. / П.О. Румянцев, М.С. Шеремета, Н.Ю. Свириденко [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — С. 278-282.

31. Трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) у пациентов с эндокринной офтальмопатией и болезнью Грейвса – предиктор эффективности лечения / Свириденко Н.Ю., Бессмертная Е.Г., Шеремета М.С. [и др.] // Медицинская иммунология. — 2022. — № 24(5). — С. 993-1006.

32. Узловой токсический зоб у детей: особенности клинической картины, морфологические варианты / Т.Е. Иванникова, О.Б. Безлепкина, Ф.М. Абдулхабирова [и др.] // Проблемы Эндокринологии. — 2021. — № 67(2). — С. 102-110.

33. Фадеев, В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза при болезни Грейвса 2018 года / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2020. — № 16(1). — С. 4-20.

34. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба / Е.А. Трошина,

Н.Ю. Свириденко, В.Э. Ванушко [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2014. — № 10(3). — С. 8-19.

35. Фенотипический состав Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с болезнью Грейвса при длительной консервативной терапии тиамазолом / М.А. Дудина, С.А. Догадин, А.А. Савченко [и др.] // Проблемы Эндокринологии. — 2021. — № 67(6). — С. 39-49.

36. Цитокины в диагностике воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей / И.В. Стагниева, Н.В. Бойко, Е.Л. Гукасян [и др.] // Российская ринология. — 2017. — № 25(4). — С. 43-47.

37. Шайдуллина, М.Р. Клинический случай неонатального тиреотоксикоза / М.Р. Шайдуллина, А.Р. Шакирова, А.А. Зинатуллина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2018. — № 63(5). — С. 183-187.

38. Шеремета, М.С. Применение радиоактивных веществ в медицине — история и перспективы развития / М.С. Шеремета, А.А. Трухин, М.О. Корчагина // Проблемы Эндокринологии. — 2021. — № 67(6). — С. 59-67.

39. Эндокринная офтальмопатия: диагностика, особенности течения после радиодтерпии болезни Грейвса : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Шеремета Марина Сергеевна; [Место защиты: Эндокрин. науч. центр РАМН]. — Москва, 2010.

40. Эффективность лечения диффузного токсического зоба в зависимости от расчетной терапевтической активности радиоактивного йода / А.В. Древаль, А.Ф. Цыб, О.А. Нечаева [и др.] // Проблемы Эндокринологии. — 2007. — № 53(2). — С. 45-48.

41.  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate thyroid scintigraphy predicts clinical outcomes in personalized radioiodine treatment for Graves' disease. Predicción de los resultados clínicos en el tratamiento personalizado con yodo radiactivo de la enfermedad de Graves, mediante gammagrafía tiroidea con  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato / L. Zhao, W. Zhang, Y. Xin [et al.] // Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed). — 2018. — № 37(6). — P. 349-353.

42. A Prospective Study of the Effects of Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism in Patients with Minimally Active Graves' Ophthalmopathy / P. Perros,

P. Kendall-Taylor, C. Neoh [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2005. — № 90(9). — P. 5321-5323.

43. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism / W.D. Leslie, L. Ward, E.A. Salamon [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2003. — № 88(3). — P. 978-983.

44. Accuracy of  $^{123}\text{I}$  Na Thyroid Imaging in calculating thyroid volume / C. Fecca, J. Moon, D. Posocco [et al.] // *J Nucl Med Technol*. — 2022.

45. Adaptation of hard gelatin capsules for oral delivery of aqueous radiopharmaceuticals / S.M. Omar, R.S. Abdel-Rashid, M.K. Al Assaly, T.M. Sakr // *Daru*. — 2019. — № 27(1). — P. 295-305.

46. Adjustment of the iodine ICRP population pharmacokinetic model for the use in thyroid cancer patients after thyroidectomy / J. Taprogge, L. Carnegie-Peake, I. Murray [et al.] // *J Radiol Prot*. — 2021. — № 41(4).

47. Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets / C. Spitzweg, K.C. Bible, L.C. Hofbauer [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. — 2014. — № 2(10). — P. 830-842.

48. Aljubeh, W. Radioiodine  $^{131}\text{I}$  for Diagnosing and Treatment of Thyroid Diseases / W. Aljubeh, A. Shaheen, O. Zalloum // Conference: Students Innovation Conference. — URL: [https://conference.ppu.edu/sic2012/public/papers/080771\\_122368833\\_Radioiodine%20scientific%20paper-.pdf](https://conference.ppu.edu/sic2012/public/papers/080771_122368833_Radioiodine%20scientific%20paper-.pdf) (дата обращения: 19.10.2022)..

49. American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis / D.S. Ross, H.B. Burch, D.S. Cooper [et al.] // *Thyroid*. — 2016. — № 26(10). — P.1343-1421.

50. Bartalena, L. Current concepts regarding Graves' orbitopathy / L. Bartalena, M.L. Tanda // *J Intern Med*. — 2022. — № 292(5). — P. 692-716.

51. Brinks a, L. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and Perspectives / L. Bartallena, A. Pinchera, C. Marcocci // *Endocrine Rev*. — 2000. — № 21(2). — P. 168-199.



52. Batra, C.M. Fetal and neonatal thyrotoxicosis / C.M. Batra // *Indian J Endocrinol Metab.* — 2013. — № 17(Suppl 1). — P. S50-S54.
53. Benvenga, S. Homology of pendrin, sodium-iodide symporter and apical iodide transporter / S. Benvenga, F. Guarneri // *Front Biosci (Landmark Ed).* — 2018. — № 23(10). — P. 1864-1873.
54. Bilbao, N.A. Subacute thyroiditis in a child / N.A. Bilbao, A.D. Kaulfers, S.K. Bhowmick // *AACE Clin Case Rep.* — 2019. — № 5(3). — P. e184-e186.
55. Biondi, B. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction / B. Biondi, D.S. Cooper // *Endocr Rev.* — 2008. — № 29(1). — P. 76-131.
56. Blahd, W.H. Ben cassen and the development of the rectilinear scanner / W.H. Blahd // *Seminars in Nuclear Medicine.* — 1996. — № 26(3). — P. 165-170.
57. Borges de Souza, P. Radioiodine treatment: an historical and future perspective / P. Borges de Souza, C.J. McCabe // *Endocr Relat Cancer.* — 2021. — № 28(10). — P. T121-T124.
58. Braverman, L.E. Iodine and the thyroid: 33 years of study / L.E. Braverman // *Thyroid.* — 1994. — № 4(3). — P. 351-356.
59. CD8+CD28-lymphocytes in peripheral blood and serum concentrations of soluble interleukin 6 receptor are increased in patients with Graves' orbitopathy and correlate with disease activity / M. Slowik, D. Urbaniak-Kujda, A. Bohdanowicz-Pawlak [et al.] // *Endocr Res.* — 2012. — № 37(2). — P. 89-95.
60. Chapman, E.M. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine / E.M. Chapman, R.D. Evans // *J Am Med Assoc.* — 1946. — № 131. — P. 86-91.
61. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers / W.M. Wiersinga, P. Perros [et al.] // *Eur J Endocrinol.* — 2006. — № 155(3). — P. 387-389.
62. Collins, J.F. Academic Press / J.F. Collins. — University of New York, 2016. — 578 p.

63. Comparative Effectiveness of Treatment Choices for Graves' Hyperthyroidism: A Historical Cohort Study / V. Sundaresh, J.P. Brito, P. Thapa [et al.] // *Thyroid*. — 2017. — № 27(4). — P. 497-505.
64. Compton, K. Letter to Saul Hertz / K. Compton // Hertz Family Archive. — 1936, December 15.
65. Dijk van, M.M. Maternal Thyrotropin Receptor Antibody Concentration and the Risk of Fetal and Neonatal Thyrotoxicosis: A Systematic Review / M.M. van Dijk, I.H. Smits, E. Fliers [et al.] // *Thyroid*. — 2018. — № 28(2). — P. 257-264.
66. Documentation and Recommendations for Users [Resource electronic] // GATE. — URL: <http://www.opengatecollaboration.org/UsersGuide> (дата обращения: 19.10.2022).
67. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? / L. Tallstedt, G. Lundell, H. Blomgren, J. Bring // *Eur J Endocrinol*. — 1994. — № 130(5). — P. 494-497.
68. Drozdovitch, V. Radiation Exposure to the Thyroid After the Chernobyl Accident / V. Drozdovitch // *Front Endocrinol (Lausanne)*. — 2021. — № 11. P. 569041.
69. Ducornet, B. Effets secondaires des antithyroïdiens de synthèse [Side-effects of synthetic antithyroid drugs] / B. Ducornet, J. Duprey // *Ann Med Interne (Paris)*. — 1988. — № 139(6). — P. 410-431.
70. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases / H. Hänscheid, C. Canzi, W. Eschner [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. — 2013. — № 40(7). — P. 1126-34.
71. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease / M.P. Stokkel, D. Handkiewicz Junak, M. Lassmann [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. — 2010. — № 37(11). — P. 2218-2228.
72. Ehrhardt, J.D. Jr. A Review of the History of Radioactive Iodine Theranostics: The Origin of Nuclear Ontology. Radyoaktif İyot Teranostiğinin Kısa Hikayesi: Nükleer Ontolojinin Kökenleri / J.D. Jr. Ehrhardt, S. Güleç // *Mol Imaging Radionucl Ther*. — 2020. — № 29(3). — P. 88-97.

73. Empiric radioiodine for hyperthyroidism: Outcomes, prescribing patterns, and its place in the modern era of theranostics / E. Boehm, Y.H. Kao, J. Lai [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. — 2022. — № 97(1). — P. 124-129.

74. Estimated Inpatient Hospital Stay in Individual Wards: Guidelines on Radiation Safety after Radioiodine Therapy / P.O. Rumyantsev, M.V. Degtyarev, Sheremeta M.S. [et al.] // *KnE Energy*. — 2018. — № 3(2). — P. 428-432.

75. Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom / W.S. Snyder, H.L. Jr. Fisher, M.R. Ford, G.G. Warner // *J Nucl Med*. — 1969. — P. 7-52.

76. European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism / G.J. Kahaly, L. Bartalena, L. Hegedüs [et al.] // *Eur Thyroid J*. — 2018. — № 7(4). — P. 167-186.

77. European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease / C.F. Mooij, T.D. Cheetham, F.A. Verburg [et al.] // *Eur Thyroid J*. — 2022. — № 11(1). — P. e210073.

78. Evaluation of biokinetics and dosimetry in [131I]-NaI therapies: whole-body images quantification versus lower limb region / B. Lima, J. Almeida, M. Potiens [et al.] // *Braz. J. Rad. Sci.* — 2020. — № 8(1A (Suppl.)).

79. Faustman, D.L. TNF Receptor 2 and Disease: Autoimmunity and Regenerative Medicine / D.L. Faustman, M. Davis // *Front Immunol*. — 2013. — № 4. — P. 478

80. Feller, P.A. CAMIRD/II-Computer Software to Facilitate Absorbed-Dose calculations / P.A. Feller // *International Journal of Nuclear Medicine and Biology*. — 1977. — V. 4. — P. 151-152.

81. Fermi, E. Radioactivity Induced by Neutron Bombardment / E. Fermi // *Nature*. — 1934. — № 133(3368). — P. 757-757.

82. Fetal/Neonatal Thyrotoxicosis in a Newborn From a Hypothyroid Woman With Hashimoto Thyroiditis / F.W. Kiefer [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2017. — № 102(1). — P. 6-9.

83. Fifty Years of Radiopharmaceuticals / P. Brugarolas, J. Comstock, D.W. Dick [et al.] // *J Nucl Med Technol.* — 2020. — № 48(Suppl 1). — P. 34S-39S
84. Gambhir, S. Radioiodine for treatment of graves' disease in pediatric population: an ideal treatment / S. Gambhir, S Barai. // *World J Endocr Surg.* — 2010. — № 2(2). — P. 77-80.
85. Glaser, N.S. Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study Group. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study / N.S. Glaser, D.M. Styne // *Pediatrics.* — 2008. — № 121(3). — P. e481-e488.
86. Glucocorticoids and outcome of radioactive iodine therapy for Graves' hyperthyroidism / L. Bartalena, M.L. Tanda, E. Piantanida, A. Lai // *European Journal of Endocrinology.* — 2005. — Vol. 153, № 1. — P. 13-14.
87. Hamilton, H.E. The endocrine eye lesion in hyperthyroidism / H.E. Hamilton, R.O. Schutz, E.L. De Gowil // *Arch Intern Med.* — 1960. — № 105. — P. 675-685.
88. Hertz, B.E. MD (1905-1950): a pioneer in the use of radioactive iodine / B.E. Hertz, K.E. Schuller, S. Hertz // *Endocr Pract.* — 2010. — № 16(4). — P. 713-5.
89. Hertz, S. Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology. v. the use of radioactive iodine in the differential diagnosis of two types of graves' disease / S. Hertz, A. Roberts // *J Clin Invest.* — 1942. — № 21(1). — P. 31-32.
90. Hertz, S. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology; the use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism / S. Hertz, A. Roberts // *J Am Med Assoc.* — 1946. — № 131. — P. 81-86.
91. Hetzel, B.S. Studies of serum long-acting thyroid stimulator (LATS) in relation to exophthalmos after therapy for thyrotoxicosis / B.S. Hetzel, E.K. Mason, H.K. Wang // *Australas Ann Med.* — 1968. — № 17(4). — P. 307-311.
92. Horn-Lodewyk, J. Correlation of radioiodine doses for 6-hr and 24-hour iodine-131 thyroid uptake values for Graves' hyperthyroidism / J. Horn-Lodewyk // *Endocr J.* — 2019. — № 66(12). — P. 1047-1052.

93. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists / R.S. Bahn, H.B. Burch, D.S. Cooper [et al.] // *Endocr Pract.* — 2011. — № 17(3). — P. 456-520.
94. Impact of different approaches to calculation of treatment activities on achieved doses in radioiodine therapy of benign thyroid diseases / J. Hammes, L. van Heek, M. Hohberg [et al.] // *EJNMMI Phys.* — 2018. — № 5(1). — P. 32.
95. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy / J.-P. Pouget, C. Lozza, E. Deshayes [et al.] // *Front. Med.* — 2015. — № 2. — P. 12.
96. Investigation of factors influencing radioiodine ( $^{131}\text{I}$ ) biokinetics in patients with benign thyroid disease using nonlinear mixed effects approach / V. Topić Vučenović, Z. Rajkovača, D. Jelić [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* — 2018. — № 74(8). — P. 1037-1045.
97. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worthwhile? / A.E. Jarløv, L. Hegedüs, L.O. Kristensen [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* — 1995. — № 43(3). — P. 325-329.
98. Joliot, F. Artificial production of a new kind of radio-element / F. Joliot, I. Curie // *Nature.* — 1934. — № 133(3354). — P. 201-202.
99. Kaay van der, D.C. Management of Neonates Born to Mothers With Graves' Disease / D.C. van der Kaay, J.D. Wasserman, M.R. Palmert // *Pediatrics.* — 2016. — № 137(4). — P. e20151878.
100. Kaplowitz, P.B. Radioactive iodine therapy for pediatric Graves' disease: a single-center experience over a 10-year period / P.B. Kaplowitz, J. Jiang, P. Vaidyanathan // *J Pediatr Endocrinol Metab.* — 2020. — № 33(3). — P. 383-389.
101. Kartamihardja, A.H. The Influence of Antithyroid Drug Discontinuation to the Therapeutic Efficacy of ( $^{131}\text{I}$ ) in Hyperthyroidism / A.H. Kartamihardja, S. Massora // *World J Nucl Med.* — 2016. — № 15(2). — P. 81-84.
102. Khalilzadeh, O. Graves' Ophthalmopathy: A Review of Immunogenetics / O. Khalilzadeh, S. Noshad, A. Rashidi, A. Amirzargar // *Current Genomics.* 2011. — № 12. — P. 564-575.

103. Kung, A.W. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole / A.W. Kung, C.C. Yau, A. Cheng // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1994. — № 79(2). — P. 542-546.

104. Kurtoğlu, S. Fetal neonatal hyperthyroidism: diagnostic and therapeutic approachment / S. Kurtoğlu, A. Özdemir // *Turk Pediatri Ars.* — 2017. — № 52(1). — P. 1-9.

105. Léger, J. Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence / J. Léger, J.C. Carel // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2018. — № 32(4). — P. 373-386.

106. Liliana, L. A new model of Ishikawa diagram for quality assessment / L. Liliana // *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering.* — 2016. — № 161. — P. 012099.

107. Livingood, J. Radioactive iodine isotopes / J. Livingood, G. Seaborg // *Physical Review.* — 1938. — № 53(12). — P. 1015.

108. Llosá, G., Hybrid PET/Compton-camera imaging: an imager for the next generation / G. Llosá, M. Rafecas // *Eur Phys J Plus.* — 2023. — № 138(3). — P. 214.

109. Long-Term Follow-Up and Outcomes of Autoimmune Thyroiditis in Childhood / O. Admoni, S. Rath, T. Almagor [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* — 2020. — № 11. — P. 309.

110. Long-Term Outcomes of Radioiodine Therapy for Juvenile Graves Disease with Emphasis on Subsequently Detected Thyroid Nodules: A Single Institution Experience from Japan / T. Mizokami, K. Hamada, T. Maruta [et al.] // *Endocr Pract.* — 2020. — № 26(7). — P. 729-737.

111. Luster, M. The Thyroid and Its Diseases / M. Luster, L. Duntas, L. Wartofsky // *A Comprehensive Guide for the Clinician.* — 2019.

112. Majety, P. Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis / P. Majety, J.V. Hennessey // *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. — 2022.

113. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study / A. Besançon, J. Beltrand, I. Le Gac [et al.] // *Eur J Endocrinol.* — 2014. — № 170(6). — P. 855-862.

114. Marine, D. The prevention of simple goiter in man. A survey of the incidence and types of thyroid enlargements in the schoolgirls of Akron (Ohio), from the 5th to the 12th grades, inclusive-the plan of prevention proposed / D. Marine, O.P. Kimball // *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. Nutr Rev.* — 1975. — № 33(9). — P. 272-275.

115. Marinelli, L.D. Dosage determination in the use of radioactive isotopes / L.D. Marinelli // *J Clin Invest.* — 1949. — № 28(6 Pt 1). — P. 1271-1280.

116. Marinelli, L.D. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection / L.D. Marinelli, E.H. Quimby, G.J. Hine // *Am J Roentgenol Radium Ther.* — 1948. — № 59(2). — P. 260-281.

117. Maximum dose rate is a determinant of hypothyroidism after <sup>131</sup>I therapy of Graves' disease but the total thyroid absorbed dose is not / T. Krohn, H. Hänscheid, B. Müller [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2014. — № 99(11). — P. 4109-15.

118. McCready, R. A History of Radionuclide Studies in the UK: 50th Anniversary of the British Nuclear Medicine Society / R. McCready, G. Gnanasegaran, J.B. Bomanji. — Cham (CH): Springer, 2016. — P. 9-18.

119. McCullagh, E.P. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 1953. — № 13(7). — P. 818-824.

120. MD, and the birth of radionuclide therapy / F.H. Fahey, F.D. Grant, J.H. Thrall, M.D. Saul Hertz // *EJNMMI Phys.* — 2017. — № 4(1). — P. 15.

121. Measuring the actual <sup>131</sup>I thyroid uptake curve with a collar detector system: a feasibility study / P. Brinks, K. Van Gils, E. Kranenborg [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2017. — № 44(6). — P. 935-940.

122. Nebenwirkungen der antithyreoidalen Therapie der Hyperthyreose. Eine Untersuchung an 1256 fortlaufend betreuten Patienten [Side effects of antithyroid therapy of hyperthyroidism. A study of 1256 continuously treated patients] / M. Meyer-Gessner, G. Benker, T. Olbricht [et al.] // *Dtsch Med Wochenschr.* — 1989. — № 114(5). — P. 166-171.

123. Niedziela, M. Hyperthyroidism in adolescents / M. Niedziela // *Endocr Connect.* — 2021. — № 10(11). — P. R279-R292.

124. Nyström, H.F. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005 / H.F. Nyström, S. Jansson, G. Berg // *Clin Endocrinol (Oxf)*. — 2013. — № 78(5). — P. 768-776.
125. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. / L. Tallstedt, G. Lundell, O. Tørring [et al.] // *N Engl J Med*. — 1992. — № 326(26). — P. 1733-1738.
126. Pandiyan, P. Origin and functions of pro-inflammatory cytokine producing Foxp3+ regulatory T cells / P. Pandiyan, J. Zhu // *Cytokine*. — 2015. — № 76 (1). — P. 13-24.
127. Pediatric Graves' disease: outcome and treatment / L.Gruñeiro-Papendieck, A. Chiesa, G. Finkelstein, J.J. Heinrich // *J Pediatr Endocrinol Metab*. — 2003. — № 16(9). — P. 1249-1255.
128. Pinchera, A. Therapeutic controversies. Radioiodine may be bad for Graves' ophthalmopathy, but... / A. Pinchera, L. Bartalena, C. Marcocci // *J Clin Endocrinol Metab*. — 1995. — № 80. — P. 342-345.
129. Ponto, K.A. The tale of radioiodine and Graves' orbitopathy / K.A. Ponto, S. Zang, G.J. Kahaly // *Thyroid*. — 2010. — № 20(7). — P. 785-793.
130. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment / F. Kaguelidou, C. Alberti, M. Castanet [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2008. — № 93(10). — P. 3817-3826.
131. Prevention of Orbitopathy by Oral or Intravenous Steroid Prophylaxis in Short Duration Graves' Disease Patients Undergoing Radioiodine Ablation: A Prospective Randomized Control Trial Study / G. Vannucchi, D. Covelli, I. Campi [et al.] // *Thyroid*. — 2019. — № 29(12). — P. 1828-1833.
132. Quality of life, clinical outcomes and safety of early prophylactic levothyroxine administration in patients with Graves' hyperthyroidism undergoing radioiodine therapy: a randomized controlled study / D Taïeb., C. Bournaud, M.C. Eberle [et al.] // *Eur J Endocrinol*. — 2016. — № 174(4). — P. 491-502.



133. Radioactive iodine treatment for Graves' hyperthyroidism: incidence of Graves orbitopathy / N.Q.X. Quah, M.M. Sobti, A.M. Wren [et al.] // Nucl Med Commun. — 2024. — № 45(2). — P. 103-107.

134. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review / S.H. Acharya, A. Avenell, S. Philip [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). — 2008. — № 69(6). — P. 943-950.

135. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome / M.J. Reinhardt, I. Brink, A.Y. Joe [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. — 2002. — № 29(9). — P. 1118-1124.

136. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated  $^{131}\text{I}$  iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study / H. Peters, C. Fischer, U. Bogner [et al.] // Eur J Clin Invest. — 1995. — № 25(3). — P. 186-193.

137. Radioiodine Treatment for Benign Thyroid Diseases / Akbulut A. [et al.] // Radionuclide Treatments. — 2017. — doi:10.5772/intechopen.68575.

138. Radioiodine treatment of pediatric Graves disease: a multicenter review / A.T. Trout, H. Khalatbari, G. Shogbesan [et al.] // Pediatr Radiol. — 2023. — № 53(1). — P. 21-27.

139. Radioiodine-Associated Exacerbation of Graves' Orbitopathy in the Japanese Population: Randomized Prospective Study / N. Watanabe, J.Y. Noh, A. Kozaki [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. — 2015. — № 100(7). — P. 2700-2708.

140. Radvanyi, P. The discovery of radioactivity / P. Radvanyi, J. Villain // Comptes Rendus. Physique. — 2017. — Vol. 18, № 9-10. — P. 544-550.

141. Rehman, A. Radioiodine Therapy-Induced Conversion of Toxic Adenoma to Graves' Disease / A. Rehman, S. Obici, A. Yaqub // Cureus. — 2020. — № 12(6). — P. e8683.

142. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy / L. Bartalena, C. Marcocci, F. Bogazzi [et al.] // N Engl J Med. — 1998. — № 338(2). — P. 73-78.

143. Relation between therapy options for Graves' disease and the course of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis / H.X. Li, N. Xiang, W.K. Hu, X.L. Jiao // *J Endocrinol Invest.* — 2016. — № 39(11). — P. 1225-1233.
144. Rivkees, S.A. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment / S.A. Rivkees, C. Sklar, M. Freemark // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1998. — № 83(11). — P. 3767-3776.
145. Rivkees, S.A. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children / S.A Rivkees., E.A. Cornelius // *Pediatrics.* — 2003. — № 111(4 Pt 1). — P. 745-749.
146. Salvi, M. Medical Treatment of Graves' Orbitopathy / M. Salvi, I. Campi // *Horm Metab Res.* — 2015. — № 47(10). — P. 779-788.
147. Santos, R.B. Randomized Controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of 2 Regimens of Fixed Iodine (<sup>131</sup>I) Doses for Graves Disease Treatment / R.B. Santos, J.H. Romaldini, L.S. Ward // *Clinical Nuclear Medicine.* — 2012. — № 37(3). — P. 241-244.
148. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity / O. Arican, M. Aral, S. Sasmaz [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2005. — № 5. — P. 273-279.
149. Short-term results of Na<sup>131</sup>I treatment of hyperthyroidism evaluated using an extended dosimetric method / M.J. Camps [et al.] // *Neth J Med.* — 1996. — № 49(4). — P. 143-149.
150. Smith T.J. Graves' disease / T.J. Smith, L. Hegedus // *N Engl J Med.* — 2016. — № 375. — P. 1552-1565.
151. Smith, R.N. Clinical trial of different doses of <sup>131</sup>I in treatment of thyrotoxicosis / R.N. Smith, G.M. Wilson // *Br Med J.* — 1967. — № 1(5533). — P. 129-132.
152. Sookhaki, S. Design and fabrication of a pediatric thyroid phantom for use in radio-iodine uptake measurement, image quality control and dosimetry / S. Sookhaki, S. Sina, M. Karimipourfard [et al.] // *Radiat Prot Dosimetry.* — 2022. — № 198(4). — P. 238-245.

153. Sridama, V. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy / V. Sridama, L.J. DeGroot // *Am J Med.* — 1989. — № 87(1). — P. 70-73.
154. Studies on the pathogenesis of the ophthalmopathy of Graves' disease / J.P. Kriss, V. Pleshakov, A.L. Rosenblum [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1967. — № 27. — P. 582-593.
155. Sustained Control of Graves' Hyperthyroidism During Long-Term Low-Dose Antithyroid Drug Therapy of Patients with Severe Graves' Orbitopathy / P. Laurberg, D.C. Berman, S. Andersen, I. Bülow Pedersen // *Thyroid.* — 2011. — № 21(9). — P. 951-956.
156. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy / L. Bartalena, L. Baldeschi, K. Boboridis [et al.] // *Eur Thyroid J.* — 2016. — № 5(1). — P. 9-26.
157. The EANM guideline on radioiodine therapy of benign thyroid disease / A. Campenni, A.M. Avram, F.A. Verburg [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2023. — № 50. — P. 3324-3348.
158. The Efficacy and Short- and Long-Term Side Effects of Radioactive Iodine Treatment in Pediatric Graves' Disease: A Systematic Review / S.L. Lutterman, N. Zwaveling-Soonawala, H.J. Verberne [et al.] // *Eur Thyroid J.* — 2021. — № 10(5). — P. 353-363.
159. The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter of the thyroid gland / S.M. Kaminsky, O. Levy, C. Salvador [et al.] // *Soc Gen Physiol Ser.* — 1993. — № 48. — P. 251-262.
160. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with <sup>131</sup>I 3.0 / E.B. Silberstein, A. Alavi, H.R. Balon [et al.] // *J Nucl Med.* — 2012. — № 53(10). — P.1633-1651.
161. Theranostics: A treasured tailor for tomorrow / S. Jeelani, R.C. Jagat Reddy, M. Thangadurai [et al.] // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences.* — 2014. — № 6(5). — P. 6.
162. Therapeutic applications of radioactive (<sup>131</sup>)iodine: Procedures and incidents with capsules / M. Al Aamri, R. Ravichandran, J.P. Binukumar, N. Al Balushi // *Indian J Nucl Med.* — 2016. — № 31(3). — P. 176-178.

163. 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.

164. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131 / F. Träisk, L. Tallstedt, M. Abraham-Nordling [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2009. — № 94(10). — P. 3700-3707.

165. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel / D.S. McLeod, P. Caturegli, D.S. Cooper [et al.] // *JAMA.* — 2014. — № 311(15). — P. 1563-1565.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

### 1. Формулы расчета персонализированной дозы $^{131}\text{I}$ ( $A_k$ ) при различных формах тиреотоксикоза

а) Расчет персонализированной дозы у больных с БГ целесообразно проводить с применением формулы, учитывающей с оговоркой на расчет объемной тиреоидной ткани в соответствии с объемами долей щитовидной железы.

$$A_{\text{общ}} = A_{\text{л}} + A_{\text{п}} = \left( \frac{1,5 \cdot V_{\text{л}}^{-0,97}}{MU \cdot R_{\text{л}} \cdot S_0}, \frac{55 \cdot V_{\text{л}}^{-0,97}}{IU \cdot R_{\text{л}} \cdot S_0} \right) + \left( \frac{1,5 \cdot V_{\text{п}}^{-0,97}}{MU \cdot R_{\text{п}} \cdot S_0}, \frac{55 \cdot V_{\text{п}}^{-0,97}}{IU \cdot R_{\text{п}} \cdot S_0} \right), \quad (1)$$

где  $v_{\text{л}}$  и  $v_{\text{п}}$  — ультразвука-сцинтиграфическая сумма объемов левой и правой долей с избыточной активностью,  $MU$  — максимальный захват  $^{131}\text{I}$  (%),  $IU$  — интегральный захват  $^{131}\text{I}$  (%),  $S_0 = 0,108 \left[ \frac{\text{Гр} \cdot \text{мл}}{\text{ГБк} \cdot \text{ч}} \right]$  — коэффициент накопления поглощенной дозы,  $R_k$  — доля накопления левой и правой долей щитовидной железы от общего накопления.

Расчет объема левой доли представлен ниже:

$$V_{\text{л}} = 0,24 \cdot (x_{\text{л}}^{\text{УЗИ}} \cdot y_{\text{л}}^{\text{УЗИ}} \cdot z_{\text{л}}^{\text{УЗИ}}) + 0,163 \cdot \sqrt[3]{0,785 \cdot x_{\text{л}}^{\text{СЦ}} \cdot y_{\text{л}}^{\text{СЦ}}}, \quad (2)$$

где  $x_{\text{л}}^{\text{УЗИ}}$ ,  $y_{\text{л}}^{\text{УЗИ}}$ ,  $z_{\text{л}}^{\text{УЗИ}}$  — продольный, поперечный и глубинный размеры левой доли ЩЖ, определенный ультразвуковым методом соответственно,  $x_{\text{л}}^{\text{СЦ}}$ ,  $y_{\text{л}}^{\text{СЦ}}$  — продольный, поперечный размер левой доли ЩЖ, определенный сцинтиграфическим методом соответственно.

Расчет объема правой доли представлен ниже:

$$V_{\text{п}} = 0,24 \cdot (x_{\text{п}}^{\text{УЗИ}} \cdot y_{\text{п}}^{\text{УЗИ}} \cdot z_{\text{п}}^{\text{УЗИ}}) + 0,163 \cdot \sqrt[3]{0,785 \cdot x_{\text{п}}^{\text{СЦ}} \cdot y_{\text{п}}^{\text{СЦ}}}, \quad (3)$$

где  $x_{\text{п}}^{\text{УЗИ}}$ ,  $y_{\text{п}}^{\text{УЗИ}}$ ,  $z_{\text{п}}^{\text{УЗИ}}$  — продольный, поперечный и глубинный размеры правой доли ЩЖ, определенный ультразвуковым методом соответственно,  $x_{\text{п}}^{\text{СЦ}}$ ,  $y_{\text{п}}^{\text{СЦ}}$  — продольный, поперечный размер правой доли ЩЖ, определенный сцинтиграфическим методом соответственно.

При наличии эндокринной орбитопатии, а также рецидива на снижение и отмену тиреостатических препаратов, удельного индекса тиреоидного накопления

99mTc-пертехнетата более 0,5 %/мл, целесообразно проведение расчета персонализированной активности  $^{131}\text{I}$  по формуле:

$$A_k = \min\left(\frac{2,0 \cdot V_k^{-0,97}}{MU \cdot R_k \cdot S_0}, \frac{73 \cdot V_k^{-0,97}}{IU \cdot R_k \cdot S_0}\right), \quad (4)$$

где  $V_k$  — ультразвуко-сцинтиграфический объем щитовидной железы, MU — максимальный захват  $^{131}\text{I}$  (%), IU — интегральный захват  $^{131}\text{I}$  (%),  $S_0 = 0,108 \left[\frac{\text{Гр} \cdot \text{мл}}{\text{ГБк} \cdot \text{ч}}\right]$  — коэффициент накопления поглощенной дозы,  $R_k$  — доля накопления  $k$ -ого участка щитовидной железы от общего накопления всеми участками щитовидной железы.

$$V_k = 0,24 \cdot (x_k^{\text{УЗИ}} \cdot y_k^{\text{УЗИ}} \cdot z_k^{\text{УЗИ}}) + 0,163 \cdot \sqrt[3]{0,785 \cdot x_k^{\text{СЦ}} \cdot y_k^{\text{СЦ}}} \quad (3.5), \quad (5)$$

где  $x_k^{\text{УЗИ}}$ ,  $y_k^{\text{УЗИ}}$ ,  $z_k^{\text{УЗИ}}$  продольный, поперечный и глубинный размеры участка тиреоидной ткани, определенный ультразвуковым методом соответственно,  $x_k^{\text{СЦ}}$ ,  $y_k^{\text{СЦ}}$  продольный, поперечный размер тиреоидной ткани определенный сцинтиграфическим методом соответственно.

б) Для пациентов детского возраста с БГ рекомендуется формула с использованием 3 предикторов:

1. АТ-рТТГ (Ед/л) —  $X_1$
2. Удельная активность  $^{131}\text{I}$  (МБк/г) —  $X_2$
3. Наличие рецидива гипертиреоза при отмене тиреостатиков (да / нет) —  $X_3$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-1,69 + 0,41 \cdot X_1 - 2,55 \cdot X_2 - 0,03 \cdot X_3}} * 100\% \quad (6)$$

Таким образом, в случае получения прогноза об отсутствии эффективности необходимо постепенно увеличивать величину удельной активности  $^{131}\text{I}$  на 1Гр в пределах допустимых доз для увеличения вероятности эффективности РЙТ.

При наличии у пациента гипертиреоза, функционально автономного узлового образования УТЗ, рекомендуется расчет персонализированной дозы  $^{131}\text{I}$

( $A_k$ ) по формуле:

$$A_k = \min \left( \frac{1,5 \cdot V_k^{-0,97}}{MU \cdot R_k \cdot S_0}, \frac{55 \cdot V_k^{-0,97}}{IU \cdot R_k \cdot S_0} \right), \quad (7)$$

где  $v_k$  — ультразвуко-сцинтиграфический объем ткани с избыточной активностью,  $MU$  — максимальный захват  $^{131}\text{I}$  (%),  $IU$  — интегральный захват  $^{131}\text{I}$  (%),  $S_0 = 0,108 \left[ \frac{\text{Гр}\cdot\text{мл}}{\text{ГБк}\cdot\text{ч}} \right]$  — коэффициент накопления поглощенной дозы,  $R_k$  — доля накопления  $k$ -ого участка щитовидной железы от общего накопления (при УТЗ  $k = 1$ ).

Объем ткани с избыточной активностью определяется по формуле

$$V_k = 0,24 \cdot (x_k^{\text{УЗИ}} \cdot y_k^{\text{УЗИ}} \cdot z_k^{\text{УЗИ}}) + 0,163 \cdot \sqrt[3]{0,785 \cdot x_k^{\text{СЦ}} \cdot y_k^{\text{СЦ}}}, \quad (8)$$

где  $x_k^{\text{УЗИ}}$ ,  $y_k^{\text{УЗИ}}$ ,  $z_k^{\text{УЗИ}}$  — продольный, поперечный и глубинный размеры участка тиреоидной ткани по данным УЗИ;  $x_k^{\text{СЦ}}$ ,  $y_k^{\text{СЦ}}$  — продольный, поперечный размер тиреоидной ткани по данным сцинтиграфии.

с) При наличии у пациента данных за МТЗ, подтвержденных результатами УЗИ и сцинтиграфии щитовидной железы, рекомендуется расчет персонализированной дозы  $^{131}\text{I}$  ( $A_k$ ) по формуле

$$A_k = \left( \frac{1,5 \cdot V_k^{-0,97}}{MU \cdot R_k \cdot S_0}, \frac{55 \cdot V_k^{-0,97}}{IU \cdot R_k \cdot S_0} \right), \quad (9)$$

где  $v_k$  — ультразвуко-сцинтиграфический объем ткани с избыточной активностью,  $MU$  — максимальный захват  $^{131}\text{I}$  (%),  $IU$  — интегральный захват  $^{131}\text{I}$  (%),  $S_0 = 0,108 \left[ \frac{\text{Гр}\cdot\text{мл}}{\text{ГБк}\cdot\text{ч}} \right]$  — коэффициент накопления поглощенной дозы,  $R_k$  — доля накопления  $k$ -ого участка щитовидной железы от общего накопления.

Объем участков избыточной тиреоидной активности определяется отдельно с дальнейшей суммацией по формуле ниже:

$$V_k = 0,24 \cdot (x_k^{\text{УЗИ}} \cdot y_k^{\text{УЗИ}} \cdot z_k^{\text{УЗИ}}) + 0,163 \cdot \sqrt[3]{0,785 \cdot x_k^{\text{СЦ}} \cdot y_k^{\text{СЦ}}}, \quad (10)$$

где  $x_k^{\text{УЗИ}}$ ,  $y_k^{\text{УЗИ}}$ ,  $z_k^{\text{УЗИ}}$  — продольный, поперечный и глубинный размеры участка тиреоидной ткани, определенный ультразвуковым методом



соответственно,  $x_k^{\text{СЦ}}$ ,  $y_k^{\text{СЦ}}$  — продольный, поперечный размер тиреоидной ткани по данным сцинтиграфии.

## Приложение Б (справочное)

Изотоп  $^{131}\text{I}$  распадается в стабильный  $\text{Xe-131}$  (131-Ксенон) в два последовательных этапа ( $\beta$ - и  $\gamma$ -распад), моментально следующих друг за другом. Основная энергия  $\gamma$ -излучения — 364 кэВ (89,9%),  $\beta$ -излучения — 606 кэВ (81,7%). С меньшим выходом наблюдается  $\gamma$ -излучение с энергией 637 кэВ (7,2%),  $\beta$ -излучение с энергией 338 кэВ (7,3%).

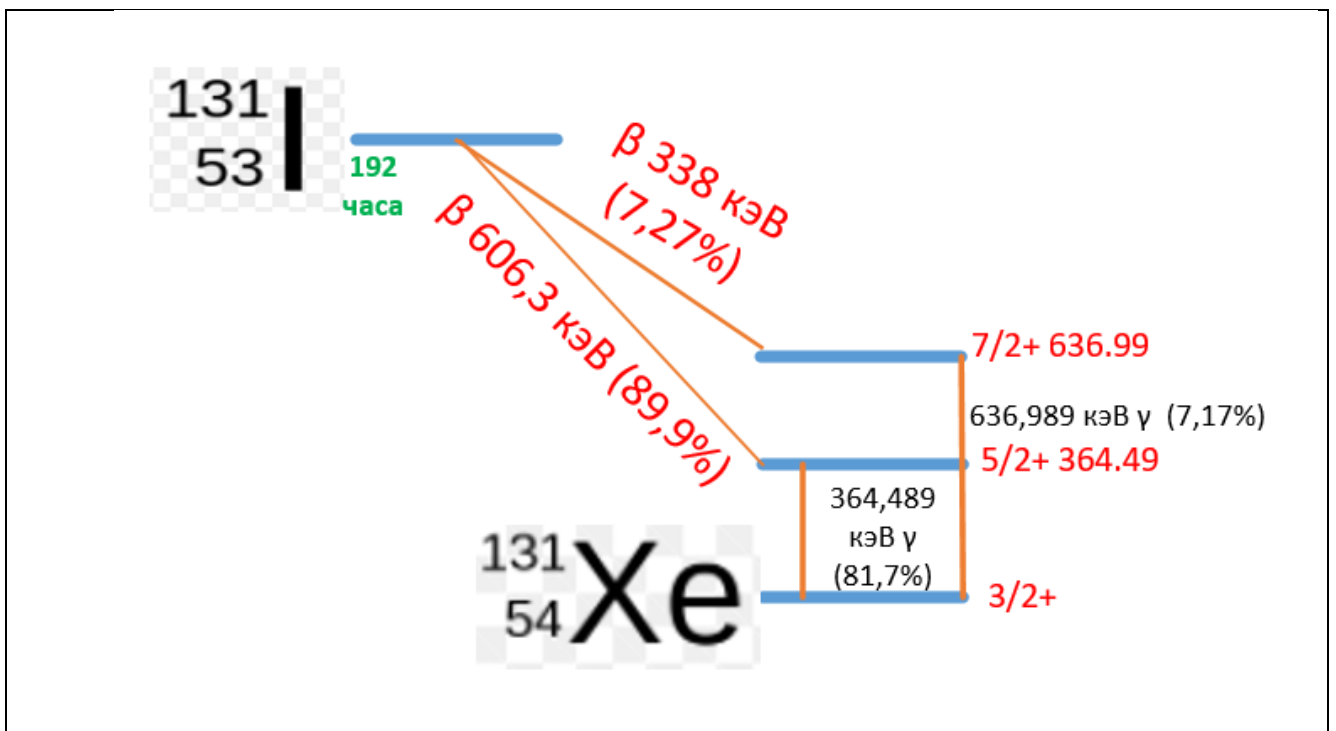


Рисунок 1Б — Схема распада  $^{131}\text{I}$

**Приложение В**  
**(справочное)**

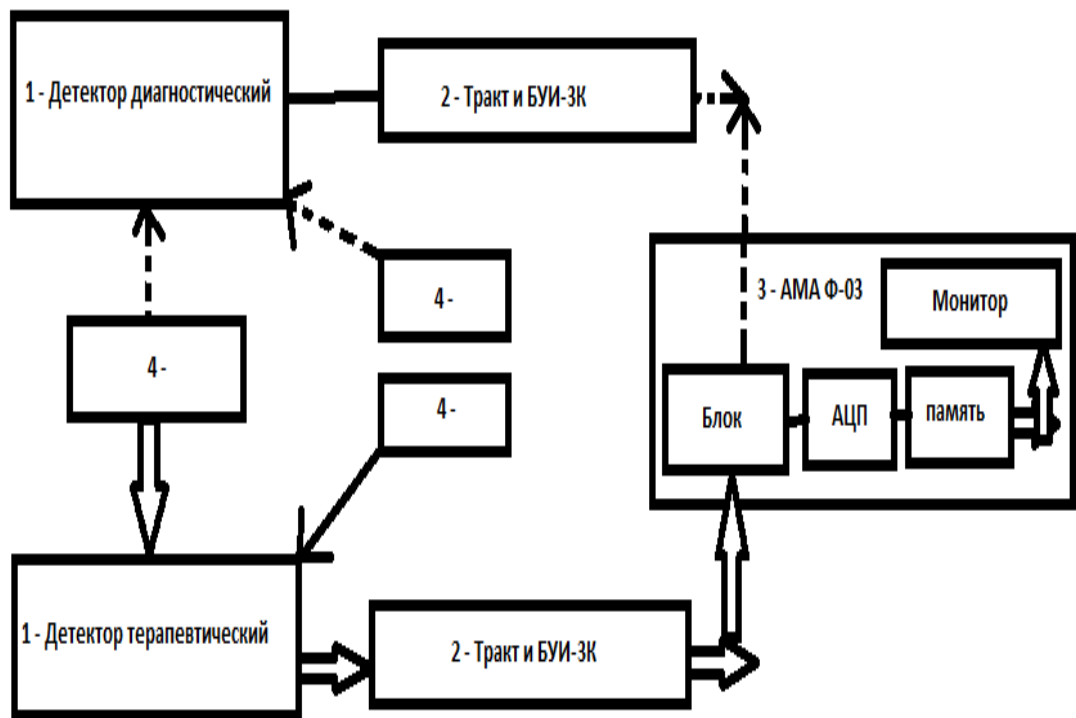


Рисунок 1В — Блок-схема двухканальной радиометрической установки для расчета терапевтической активности (по заказу Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба) (На основании: Чабань, Ю.М. Дозиметрическое обеспечение радионуклидной технологии лечения с использованием  $^{131}\text{I}$ : дис. ... канд. физ.-мат. наук / Юлия Михайловна Чабань. — Обнинск, 2007. — 123 с.)

## Приложение Г (справочное)



Рисунок 1Г — Причинно-следственная диаграмма проблем лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии гипертиреоза человека с риском развития рецидива (по К. Isikawa, 1950-1951): зеленым цветом обозначены этапы лечебно-диагностического сопровождения терапии гипертиреоза; красным — основные проблемы при подборе персонализированной активности

Приложение Д  
(справочное)

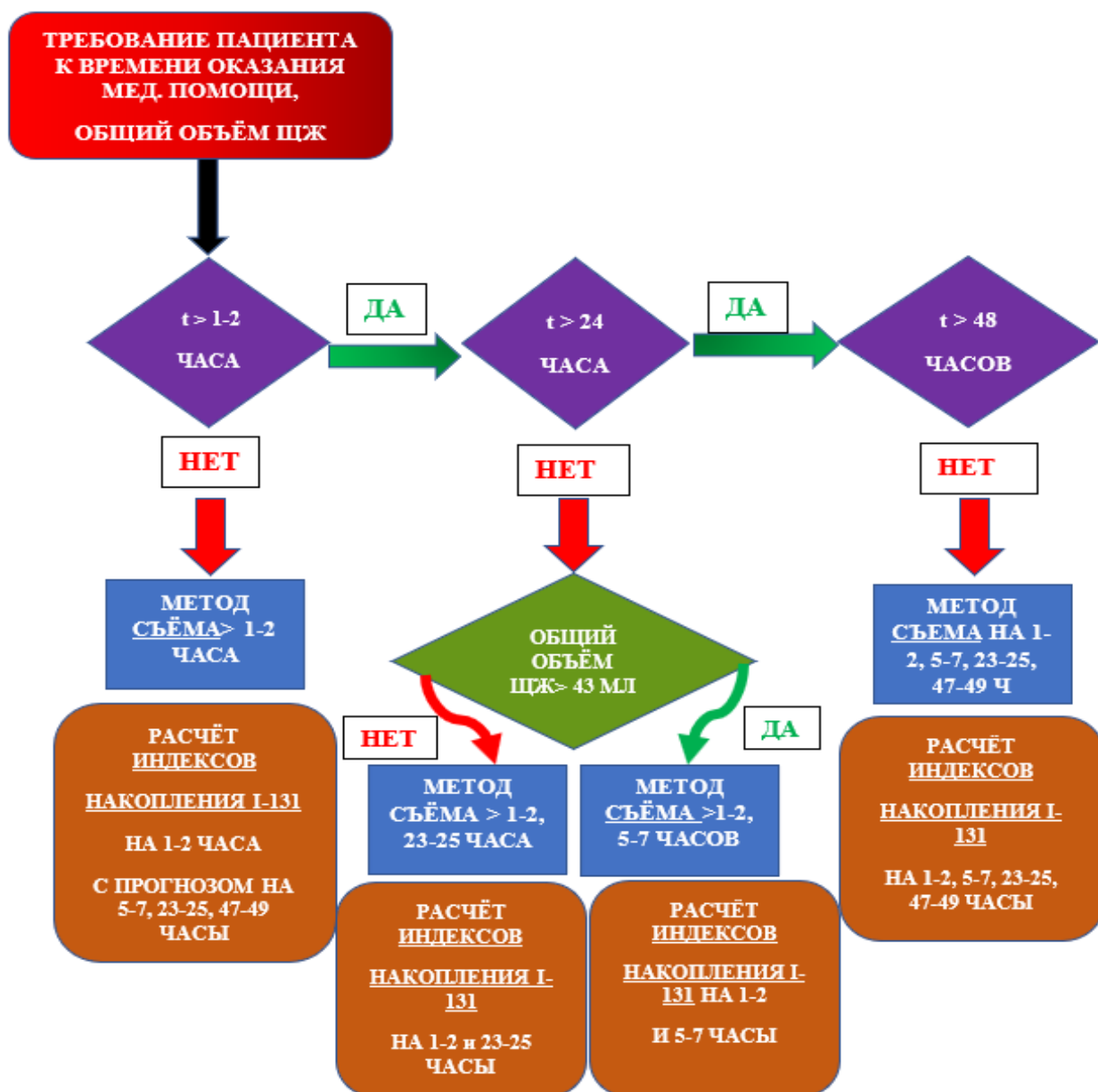


Рисунок 1Д — Алгоритм выбора метода регистрации данных фармакокинетики РФЛП  $^{131}\text{I}$  человека

Приложение Е  
(справочное)

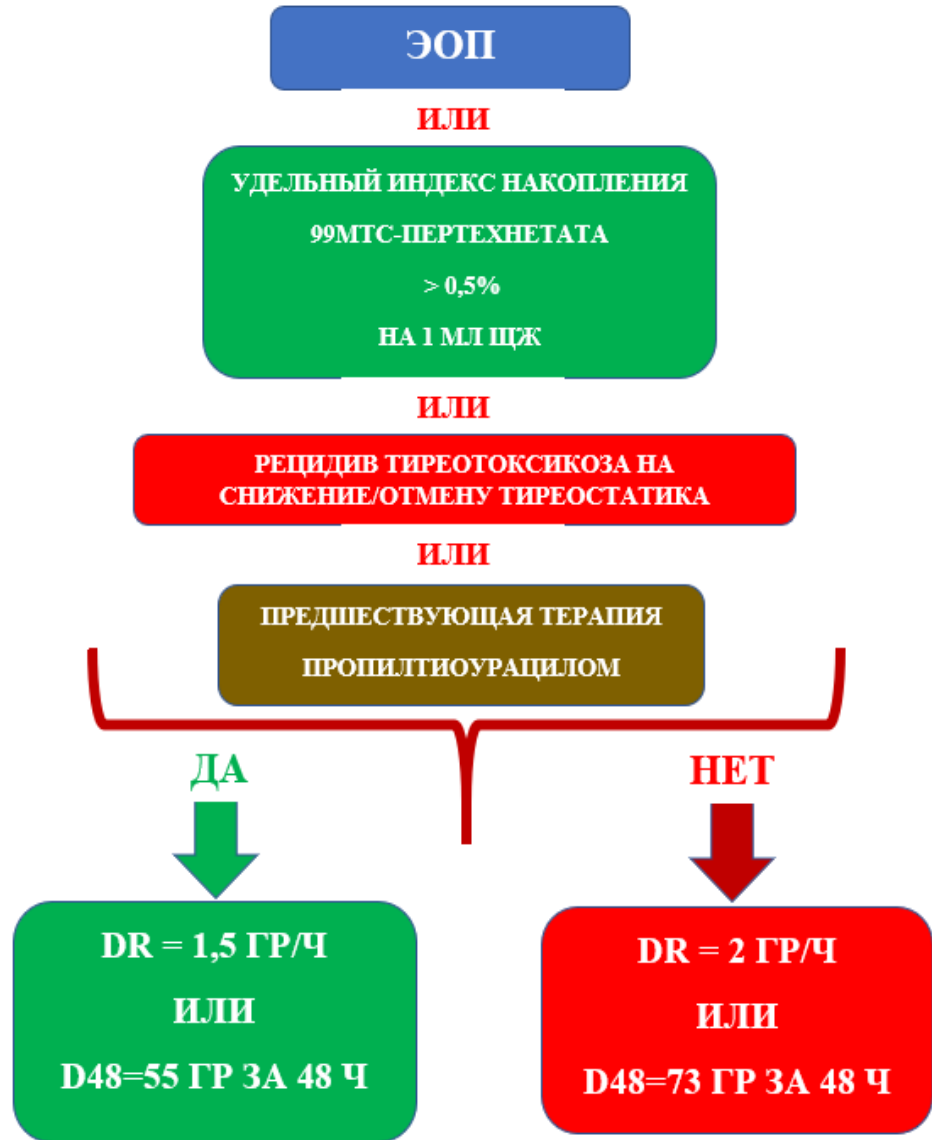


Рисунок 1Е — Алгоритм выбора критерия достижения эффекта  
лечения

Приложение Ж  
(справочное)

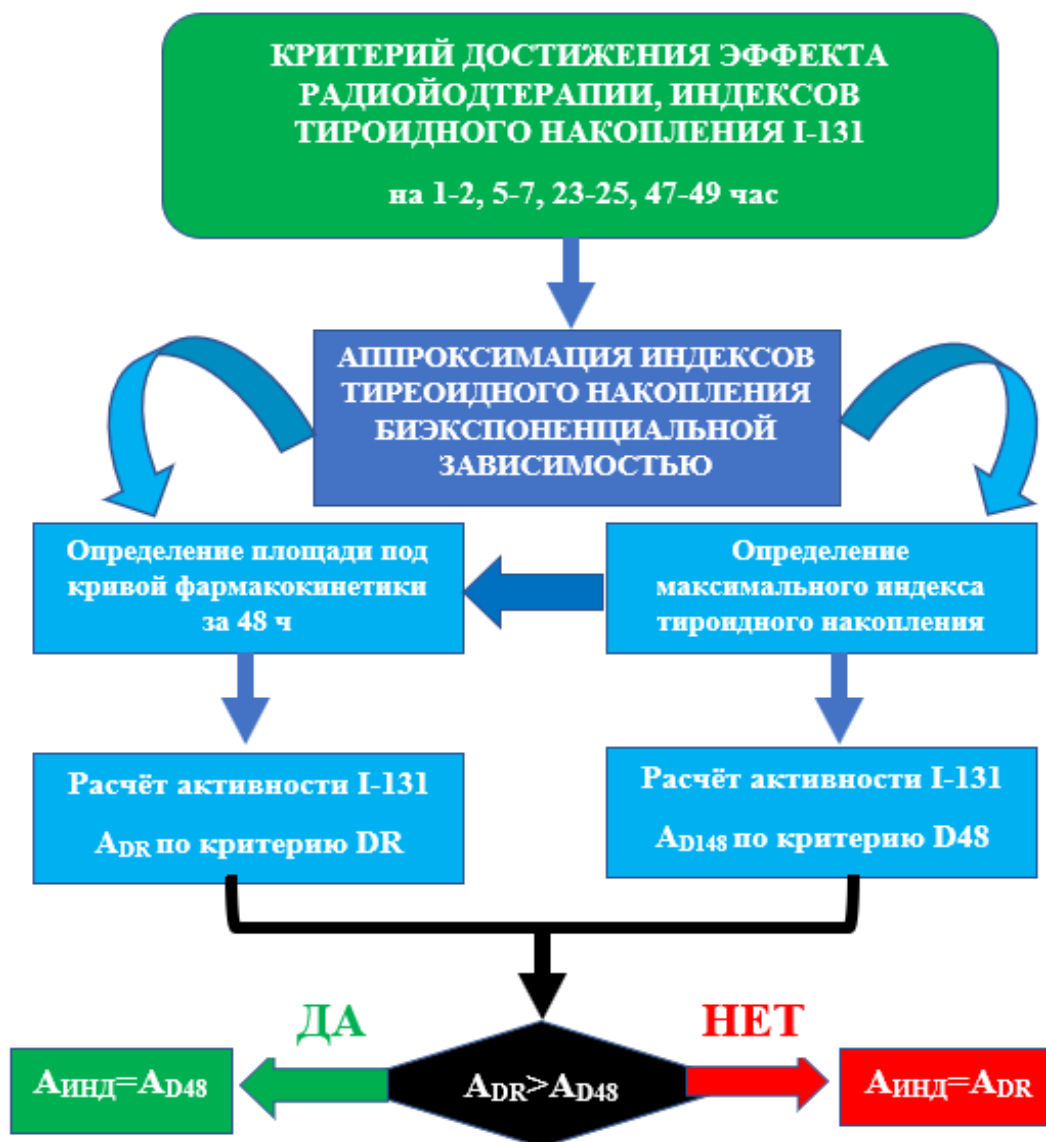
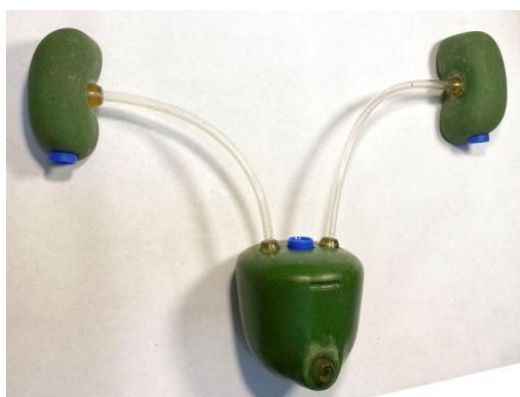


Рисунок 1Ж — Алгоритм определения индивидуальной дозировки РФЛП

## Приложение И (справочное)



Б



В



Рисунок 1И — Фантом эндокринной системы торса и таза взрослого человека: А — общий вид фантома взрослого человека; Б — имитация мочевыделительной системы; В — имитация таза с мочевым пузырем взрослого человека



## Приложение К (справочное)



Рисунок 1К — Фантом эндокринной системы головы и шеи человека:  
 А — шея и голова в собранном состоянии, отдельно (слева направо): полость для поднижнечелюстных желез, имитатор расположения околощитовидных желез; Б — шея в разобранном состоянии, с установленными имитаторами доли ЩЖ ( $V = 65$  мл) и околощитовидной железы в первой трети доли щитовидной железы; В — разнокалиберные имитаторы объемов щитовидной железы и слюнных желез

## Приложение Л (справочное)

В качестве камер выступают: ЩЖ (зеленый цвет), мочевой пузырь (золотистый цвет), кровоток (красный цвет) и камера естественного радиоактивного распада  $^{131}\text{I}$  (синий цвет). С целью отображения значений обмена между камерами применяется коэффициент  $\lambda$  с различными индексами.



Рисунок 1Л — Четырехкамерная модель распределения  $^{131}\text{I}$

## Приложение М (справочное)

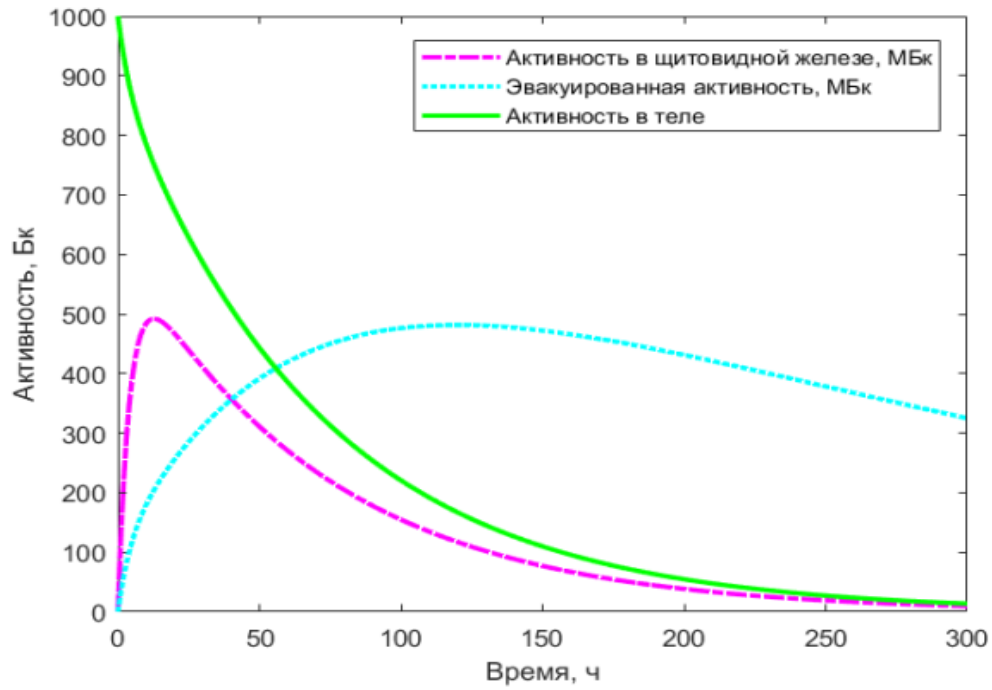


Рисунок 1М — Графическое отображение фармакокинетической кривой распределения  $^{131}\text{I}$  в организме человека

## Приложение Н (справочное)

Дифференциальные уравнения в рамках четырехкамерной модели распределения  $^{131}\text{I}$ .

$$\frac{dA_1(t)}{dt} = -\lambda_{13} * A_1(t) - \lambda_{12} * A_1(t) + \lambda_{21} * A_2(t) - \lambda_{\text{распада}} * A_1(t)$$

$$\frac{dA_2(t)}{dt} = \lambda_{12} * A_1(t) - \lambda_{21} * A_2(t) - \lambda_{\text{распада}} * A_2(t)$$

$$\frac{dA_3(t)}{dt} = \lambda_{13} * A_1(t) - \lambda_{\text{распада}} * A_3(t)$$

$$\frac{dA_4(t)}{dt} = \lambda_{\text{распада}} * A_3(t) + \lambda_{\text{распада}} * A_3(t) + \lambda_{\text{распада}} * A_3(t)$$

$$A_1(0) = A_0, A_2(0) = 0, A_3(0) = 0, A_4(0) = 0, \quad (1)$$

где  $A_1(t)$  —  $^{131}\text{I}$  в камере «Кровоток»,  $A_2(t)$  —  $^{131}\text{I}$  в камере «Щитовидная железа»,  $A_3(t)$  —  $^{131}\text{I}$  в камере «Мочевой пузырь»,  $A_4(t)$  —  $^{131}\text{I}$  в камере «Естественный распад  $^{131}\text{I}$ »;  $\lambda_{12}$  — постоянная обмена из камеры  $A_1$  в камеру  $A_2$ ,  $\lambda_{21}$  — постоянная обмена из камеры  $A_2$  в камеру  $N_1$ ,  $\lambda_{13}$  — постоянная обмена из камеры  $A_1$  в камеру  $A_3$ ,  $\lambda_{\text{распада}}$  — постоянные распада  $^{131}\text{I}$ .

## БЛАГОДАРНОСТИ

Прежде всего выражаю благодарность и признательность моему научному руководителю, президенту ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, академику РАН, Дедову Ивану Ивановичу, а также директору ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, члену-корреспонденту РАН, Мокрышевой Наталье Георгиевне за неоценимую поддержку в период выполнения исследовательских работ по разработке методов и средств повышения эффективности лечебно-диагностических процессов в радиойодтерапии тиреотоксикоза человека.

Отдельная безграничная благодарность заместителю директора по научной работе ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, академику РАН, Мельниченко Галине Афанасьевне и заместителю директора Института клинической эндокринологии по лечебной работе, д.м.н., профессору Свириденко Наталье Юрьевне за ценные консультации и плодотворные обсуждения, которые сыграли важнейшую роль в решении поставленных задач.

Кроме того, благодарю весь состав команды отдела радионуклидной диагностики и терапии ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России за нелегкий труд, позволивший динамично отслеживать системные изменения лечебно-диагностических процессов при оказании медицинской помощи и вносить своевременные поправки.

Особую благодарность выражаю своим родным, близким и друзьям за оптимизм и моральную поддержку.