

На правах рукописи

ПЕСТРИЦКАЯ Елена Александровна

**ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ РАДИОЙОДТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ С ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, профессор Солодкий В.А.)

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Фомин Дмитрий Кириллович**

доктор медицинский наук **Ванушко Владимир Эдуардович**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук **Томашевский Игорь Остапович**, НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 имени Н.А.Семашко» ОАО «РЖД», лаборатория радиоизотопной диагностики, заведующий лабораторией;

- профессор РАН, доктор медицинских наук **Фадеев Валентин Викторович**, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Университетская клиническая больница №2, клиника эндокринологии, директор клиники.

Ведущая организация: Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 25 » сентября 2017 г. в 13.00 на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) и на сайте www.rncrr.ru

Автореферат разослан «__» августа 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.м.н., профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) или болезнь Грейвса (БГ) – системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется стойким повышением продукции гормонов щитовидной железы (ЩЖ), развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона. Клиническая картина может быть ограничена проявлениями синдрома тиреотоксикоза либо сочетаться с внетиреоидной патологией, с поражением кожи и глаз (Дедов И.И., 2009, Мельниченко Г.А., 2014)

БГ является наиболее частой причиной тиреотоксикоза и составляет до 80% от всех новых случаев. В регионах с достаточным йодным обеспечением заболеваемость варьирует от 30 до 200 пациентов на 100 тысяч населения в год, в Российской Федерации оно конкурирует с тиреотоксикозом на фоне функциональной автономии – при узловом и многоузловом токсическом зобе (Вандерпамп М., 2009, Дедов И.И., 2009, Zhang J.Y., 2013).

В основном болеют люди трудоспособного возраста от 20 до 50 лет, в связи с чем заболевание имеет высокую социальную значимость (Мельниченко Г.А., 2014, Dean D.S., 2009, Zhang J.Y., 2013).

В последние десятилетия, в связи с массовой профилактикой йодного дефицита, отмечается рост количества пациентов с манифестацией и рецидивом заболевания, наблюдается быстрое развитие и прогрессирование симптомов БГ (Дора С.В., 2012, Zhang J.Y., 2013). Наибольшую опасность представляет поражение сердечно-сосудистой системы с развитием нарушений ритма сердца, а при прогрессировании – миокардиодистрофии и сердечной недостаточности.

Некорректное лечение, или его отсутствие, приводит к потере трудоспособности, бесплодию, к социальной дезадаптации, а при тяжелом течении может служить причиной инвалидности (Комердус И.В., 2008, Фадеев В.В., 2011, Шидловская Н.В., 2009).

Существует три общепринятых метода лечения ДТЗ: консервативное, хирургическое и радионуклидное.

Основная группа препаратов, используемая при медикаментозной терапии, это тионамиды. Эффективность консервативного лечения по разным подсчетам составляет около 20 – 30 % (Ванушко В.Э., 2006, Мельниченко Г.А., 2014, Цыб А.Ф., 2009). Лечение сопряжено с риском побочных эффектов и аллергическими реакциями, рекомендованная длительность терапии не должна превышать 18 – 24 месяца. Возникновение рецидива заболевания после отмены препаратов диктует необходимость проведения радикального лечения.

Хирургическое вмешательство позволяет быстро достигнуть ликвидации тиреотоксикоза, однако его эффективность зависит от объема проводимого лечения и составляет от 50 до 95% (Ванушко В.Э., 2006, Дедов И.И., 2012, Feroci F. 2014). Сопутствующие анестезиологические риски и нагрузка на сердечно-сосудистую систему ограничивают данный вид терапии у широкого круга лиц. Осложнениями оперативного лечения БГ могут стать кровотечение, повреждение возвратно-гортанных нервов и паращитовидных желез, а проведение хирургического вмешательства на фоне некомпенсированного тиреотоксикоза – риск развития тиреотоксического криза, летальность при котором составляет до 60% (Газизова Д.О., 2015, Дедов И.И., 2009, Мельниченко Г.А., 2014).

Радиойодтерапия (РЙТ) – альтернативный метод радикального лечения БГ. Его преимуществами являются: неинвазивность, отсутствие операционных и наркозных рисков, возможность проведения терапии при неполной компенсации тиреотоксикоза, что опасно при хирургическом лечении, относительная дешевизна. Необходимость повторного лечения после радиойодтерапии варьирует от 10% до 48 % (Фадеев В.В., 2011, Цыб А.Ф., 2009, Esposito G., 2014, Lewis A., 2013).

Публикации, прицельно освещающие снижение рисков развития рецидива заболевания, а также персонализацию подхода при назначении лечебных активностей радиоактивного йода, немногочисленны.

Перечисленные обстоятельства обуславливают постановку цели настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов радиойодтерапии у больных с тиреотоксикозом на фоне болезни Грейвса.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственные результаты радиойодтерапии болезни Грейвса в зависимости от активности терапевтического нуклида;
2. Выявить влияние исходных функциональных и анатомических особенностей щитовидной железы на эффективность лечения;
3. Определить диапазон концентрации тиреоидных гормонов, наиболее благоприятный для положительного исхода терапии;
4. Оценить безопасность различных режимов радионуклидного лечения, а также зависимость частоты осложнений от размеров щитовидной железы и ее функциональной активности.

Научная новизна исследования

1. Для назначения терапевтического нуклида впервые использована модифицированная методика определения удельной активности Тс-99m-пертехнетата в щитовидной железе у больных с диффузным токсическим зобом.
2. Впервые показаны характеристики гормонального профиля, при которых результаты радиойодтерапии оптимальны.

Практическая значимость

1. В исследовании выявлено, что применение высоких активностей терапевтического нуклида приводит к лучшим результатам радиойодтерапии болезни Грейвса, при такой же частоте возникновения осложнений, как при использовании средних активностей и при недостоверно больших, чем при выполнении низкодозной радиойодтерапии.
2. Установлены лабораторные и сцинтиграфические критерии, при которых радиойодтерапия наиболее безопасна и эффективна.
3. Определены показания к многоэтапной радиойодтерапии у больных с объемом щитовидной железы большого размера.
4. Выделены значения удельной активности Тс-99m-пертехнетата на единицу тиреоидной ткани, при которых наблюдаются максимально эффективные результаты радионуклидного лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение высоких активностей радиоактивного йода для лечения болезни Грейвса является наиболее эффективным вариантом радионуклидного лечения.
2. Проведение радиойодтерапии у больных с исходным объемом щитовидной железы до 40 мл, захватом радиоактивной метки от трех до пяти норм включительно и удельной активностью диагностического нуклида от 0,52% на 1 мл тиреоидной ткани сопряжено с оптимальными результатами лечения.
3. Наиболее благоприятным гормональным фоном для выполнения радионуклидного лечения является интервал значений, соответствующий эутиреозу и субклиническому тиреотоксикозу, а также уровень концентрации свободных гормонов щитовидной железы, превышающий верхнюю границу нормы, но не выходящий за пределы двукратного увеличения референсных значений.

4. Использование различных режимов назначения терапевтических активностей показало сопоставимую безопасность. Зависимости частоты осложнений от размеров и функциональной активности тиреоидной ткани не было выявлено.

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Апробация диссертационной работы

Апробация работы состоялась на совместном заседании научно-клинической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России 13 февраля 2017 г.

Публикации по материалам диссертации

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в российском рецензируемом научном журнале, рекомендованном ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 155 странице машинописного текста и состоит из: введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Библиографический указатель включает 142 ссылки (из них отечественных авторов – 57, зарубежных – 85).

В качестве иллюстраций в диссертации приведены 28 таблиц и 40 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинического материала и методов исследования

В исследование были включены данные 252 пациентов с диагнозом ДТЗ, находившиеся на лечении с 2011 по 2015 года в федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» (ФГБУ РНЦРР) Минздрава России.

Диагноз БГ был верифицирован на основании клинической картины, гормональных маркеров тиреотоксикоза, подтвержден данными скинтиграфии щитовидной железы и лабораторными показателями титра антител к рецепторам ТТГ.

По половой принадлежности пациенты в исследовании разделились следующим образом: 52 мужчины (21%), 200 женщин (79%).

Возраст пациентов на момент выявления заболевания варьировал от 13 до 80 лет, что в среднем составило $38,9 \pm 13,2$ лет. Длительность течения БГ до проведения радионуклидного лечения находилась в интервале от 1 года до 45 лет, что в среднем составило $6,96 \pm 5,26$ лет.

У 228 пациентов (90,5%) показания к радиойодтерапии были сформулированы на основании неэффективности консервативного лечения. Особенностью течения заболевания у 21 человека (8,3%) явилось то, что рецидив БГ развился после перенесенного хирургического удаления ЩЖ. В связи с категорическим отказом как от консервативного, так и от оперативного лечения у 3 исследуемых (1,2%) в качестве первой линии терапии была выбрана радионуклидная.

Перед госпитализацией всем пациентам проводилось физикальное обследование с упором на выявление симптомов декомпенсации тиреотоксикоза. Лабораторное исследование гормонального статуса с определением уровня тиреотропного гормона (ТТГ), а также свободных фракций тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови производилось методом иммунорадиометрического анализа с помощью

наборов TSH [I-125] IRMA KIT фирмы Beckman Coulter, производства США. Также выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей органов шеи с использованием линейного датчика с частотой 7,5 – 10 МГц. Сцинтиграфия щитовидной железы с применением Tc-99m-пертехнетата в качестве радиофармпрепарата проводилось на однофотонных эмиссионных томографах Siemens Simbia (Германия), Nucline DH-I Spirit (Венгрия) и гибридной системе Philips Precedence (Нидерланды). Для фиксации импульсов гамма-квантов применялся низкоэнергетический коллиматор с матрицей 256x256 пикселей. Индекс накопления радиоактивной метки в ткани щитовидной железы рассчитывался в процентах от счета над всем телом, при референсном диапазоне от 2 до 4%.

Больные были распределены на три группы в зависимости от выбранной для терапии активности I-131. Первая группа состояла из 56 пациентов, которым была назначена низкодозная РЙТ активностями от 180 до 499 МБк. Во вторую группу вошли 75 исследуемых, получивших радионуклидное лечение активностями в диапазоне от 500 до 699 МБк. Третья группа представлена 121 пациентом, которым проводилась высокодозная РЙТ в диапазоне от 700 до 1000 МБк.

Для оценки эффективности терапии осуществлялась динамика показателей гормонального фона продолжительностью от 12 до 66 месяцев, что в среднем составило 46 ± 20 месяцев. Целью лечения было достижение стойкого гипотиреоза. Сохранение тиреотоксикоза, эутиреоза, а также транзиторный характер гипотиреоза расценивалось как неудовлетворительный результат терапии.

Для выполнения статистического анализа результатов проведенного исследования все данные анамнеза, соматического статуса, лабораторных и инструментальных методов обследования, а также оценки эффективности лечения были внесены в таблицу программы Microsoft Excel и обработаны с помощью программы IBM SPSS Statistics 19.

Согласно поставленным задачам исследования, оценивалось влияние исходных анатомических и функциональных характеристик тиреоидной ткани, а также уровня гормонального фона перед лечением на исход радионуклидной терапии и частоту возникновения осложнений. Проводился анализ эффективности и безопасности РЙТ в зависимости от выбранного диапазона терапевтической активности.

Для возможности сравнения результатов лечения при различных значениях размера щитовидной железы, исходные показатели объема тиреоидной ткани всех пациентов исследования были разделены на интервалы с равным количеством наблюдений.

Для анализа влияния степени захвата Тс-99m-пертехнетата перед лечением на эффективность РЙТ шаг распределения результатов тиреосцинтиграфии (ТСГ) выбран следующим образом: норма, которая составляет от 2 до 4%, далее каждые 4%, то есть удвоение верхней границы референсных значений нормы. Пациенты со значением ТСГ, превышающими 20% (пятикратную норму) были объединены. Большая часть этих пациентов имела показатели свободных гормонов ЩЖ, превышающие верхнюю границу референсных значений, что в совокупности с уровнем захвата радиоактивной метки железой в диапазоне от 21 до 54,9% свидетельствует в пользу очень высокой метаболической активности тиреоидной ткани.

Для определения зависимости исходного размера и функциональной активности ЩЖ на результат РЙТ был произведен расчет удельной активности нуклида Тс-99m-пертехнетата на единицу объема тиреоидной ткани. Для возможности оценки влияния данного критерия на исход лечения значения удельной активности всех пациентов исследования были разбиты на диапазоны с равным числом наблюдений.

Для сравнения между собой медицинских характеристик пациентов по различным группирующим признакам использовалось построение таблиц сопряженности с вычислением критерия согласия Пирсона (критерий χ^2), при доверительном интервале не менее 95% ($p < 0,05$). С целью оценки степени

влияния отдельных факторов на результат терапии применялся корреляционный и регрессионный анализ с построением гистограмм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемой выборке пациентов пол, возраст манифестации заболевания, длительность течения БГ не оказали статистически значимого влияния на результат лечения ($p=0,873$; $p=0,787$; $p=0,846$ соответственно).

Негативное влияние предварительного приема препаратов пропилтиоуроцила или тиамазола на результат радионуклидного лечения в данном исследовании также не нашло статистически значимого подтверждения ($p=0,641$ и $p=0,728$ соответственно).

Статистический анализ с помощью метода сопряженных таблиц с вычислением критерия χ^2 Пирсона показал значимую зависимость успеха лечения от вводимой активности радиоактивного йода ($\chi^2 = 12,97$; ст.св = 2; $p=0,05$). Эффективность в группе низкодозного режима терапии оказалась наименьшей, в то время как высокодозная РЙТ оказалась наиболее успешной. Анализ результатов лечения показал, что проведение радионуклидной терапии с помощью высоких активностей I-131 сопряжено с уменьшением частоты рецидивов в 1,8 раза при сравнении с использованием терапевтических активностей в интервале от 180 до 699 МБк ($p=0,01$; OR=2.155; 95% ДИ [1.16 – 4.02]).

Для достижения целевого результата терапии – гипотиреоза, оптимальными характеристиками тиреоидной ткани перед лечением для всей выборки пациентов явился объем ЩЖ до 40 мл включительно ($p=0,000$; OR=10.7; 95% ДИ [4.17 – 29.2]).

Однако следует отметить, что при одинаковых значениях размера щитовидной железы, эффективность лечения была различна между больными, у которых применялись различные режимы радионуклидного лечения.

Для пациентов первой группы, проходивших низкодозную терапию с применением активностей в диапазоне от 180 до 499 МБк, при показателях объема ЩЖ до 22,6 мл достижение гипотиреоза наблюдалось с частотой от 60 до 81,8%, что явилось значимым по сравнению с больными с большим размером органа ($p=0,015$; $OR=4.463$; 95% ДИ [1.26 – 16.35]). Превышение данного значения объема было сопряжено с резким снижением эффективности, что вероятнее всего связано с недостаточной введенной дозой радиоактивного йода.

Это подтверждается результатами лечения во второй группе, с применением активностей терапевтического нуклида в интервале от 500 до 699 МБк, в которой при показателях объема ЩЖ более 22,6 мл частота благоприятных результатов была значительно выше, чем в первой группе ($p=0,012$; $OR=3.967$; 95% ДИ [1,258 – 12.827]). Достижение цели РЙТ во второй группе наблюдалось при более широком диапазоне значений объема тиреоидной ткани. С частотой от 70 до 100% случаев у пациентов с размером ЩЖ до 30 мл включительно лечение было эффективным.

В третьей группе, с использованием активностей I-131 от 700 до 1000 МБк, радионуклидная терапия у пациентов с объемом до 40 мл включительно с частотой от 75 до 95% наблюдений была сопряжена с возникновением гипотиреоза ($p=0,012$; $OR=3.967$; 95% ДИ [1.258 – 12.827]). Однако, так же как и во второй группе количество благоприятных исходов у исследуемых с объемом органа, превышающим 40 мл, резко падает с одновременным повышением риска осложнений деструктивного тиреотоксикоза, что позволяет рассматривать данное значение в качестве порога к планированию проведения ступенчатой радиойодтерапии.

Для проведения эффективного радионуклидного лечения наиболее оптимальным интервалом значений сцинтиграфии с Tc-99m-пертехнетатом для всей выборки пациентов исследования явились показатели от 12 до 20% включительно (от трех до пяти норм) от счета над всем телом ($p=0,002$; $OR=3.161$; 95% ДИ [1.44 – 7.086]).

При различных режимах проведения радионуклидного лечения эффективность терапии отличалась. Наименее результативной в первой группе была РЙТ при значениях ТСГ, превышающих 20% ($p=0,001$; $OR=10.11$; 95% ДИ [2.1–55.39]), наиболее вероятно вследствие ускоренного метаболизма в тиреоидной ткани и недостаточном времени воздействия терапевтического нуклида.

Во второй группе у пациентов с показателями захвата Тс-99m-пертехнетата, превышающими 12% (трехкратную норму), частота благоприятных исходов составляла от 75 до 91,7%, что явилось статистически значимым ($p=0,002$; $OR=5.7$; 95% ДИ [1.7–19.88]) по сравнению с больными, проходившими терапию при более низкой метаболической активности (от 1,3 до 12%) по данным ТСГ.

В третьей же группе частота развития гипотиреоза была статистически одинаково высокой во всех диапазонах значений тиреосцинтиграфии от 80 до 95,2%, но выше, чем при тех же показателях в первой и второй группах. Незначительное снижение результативности терапии наблюдалось у пациентов, проходивших лечение при референсных значениях ТСГ и превышающих 20% от счета над всем телом (пятикратную норму).

Модифицированная методика расчета удельной активности Тс-99m-пертехнетата на единицу объема тиреоидной ткани, объединившая в себе показатели ультразвукового и сцинтиграфического исследования, позволила сравнивать между собой результаты лечения пациентов с различными исходными анатомическими и функциональными характеристиками тиреоидной ткани.

Для возможности проведения статистического анализа показатели удельной активности были разбиты на интервалы с одинаковым количеством наблюдений, что позволило выявить пороговые значения, являющиеся значимыми для прогноза эффективности терапии.

Было выдвинуто предположение, что высокая удельная активность Тс-99m-пертехнетата будет сопряжена с повышенным захватом радиоактивного

йода и, соответственно, большей частотой достижения целевого результата лечения. Для подтверждения теории была рассмотрена эффективность лечения в разных диапазонах удельной активности Тс-99-пертехнетата в зависимости от режима радиойодтерапии, что отражено на рисунке 1.

Анализ исходов радионуклидного лечения всей выборки исследуемых показал, что частота возникновения гипотиреоза у пациентов со значением удельной активности Тс-99м-пертехнетата менее 0,52%/мл составляет 58,7% (57 человек), в диапазоне от 0,52 до 0,71%/мл включительно – 83% (44 человека), а при превышении порога в 0,71%/мл выявлена частота достижения целевых результатов в 80,4% случаев (84 пациентов). Таким образом, удельная активность Тс-99м-пертехнетата $\geq 0,52$ %/мл может рассматриваться в качестве положительного прогностического фактора эффективности терапии ($p=0,000$; OR=7.015; 95% ДИ [3.76 – 13.15]) для всей выборки пациентов.

При низкодозной радионуклидной терапии с применением от 180 до 499 МБк радиоактивного йода, частота возникновения гипотиреоза в интервале удельной активности Тс-99-пертехнетата от 0,05 до 0,52%/мл составляла 45,5%, в диапазоне от 0,52 до 0,71%/мл включительно эффективность была максимальной – 78,6%, превышение показателя 0,71%/мл сопровождалось частотой благоприятных результатов лечения в 50% случаев. Полученные данные послужили основанием для использования более высоких активностей I-131 в дальнейшем.

Во второй группе, с применением от 500 до 699 МБк радиоактивного йода, эффективность лечения при удельной активности Тс-99-пертехнетата в интервале от 0,05 до 0,52%/мл составила 44%, что сопоставимо с результатами в первой группе; в диапазоне от 0,52 до 0,71%/мл включительно – 83,3%; при значениях более 0,71%/мл частота возникновения гипотиреоза определялась в 93,6% случаев, что подтвердило ранее выдвинутую теорию о повышении эффективности терапии в данном

диапазоне удельной активности при увеличении вводимой дозы радиоактивного йода ($p=0,001$; $OR=15,0$; 95%ДИ [2.37 – 120.7]).

При использовании высокодозного режима радиойодтерапии от 700 до 1000 МБк, отмечено, что во всех интервалах удельной активности Тс-99-пертехнетата лечение показало высокую результативность. В диапазоне значений от 0,05 до 0,52%/мл эффективность составила 72%, в интервале от 0,52 до 0,71%/мл включительно частота возникновения гипотиреоза выявлена в 85,7% наблюдений, превышение показателя 0,71%/мл в 88% случаев было сопряжено с достижением целевого результата лечения.

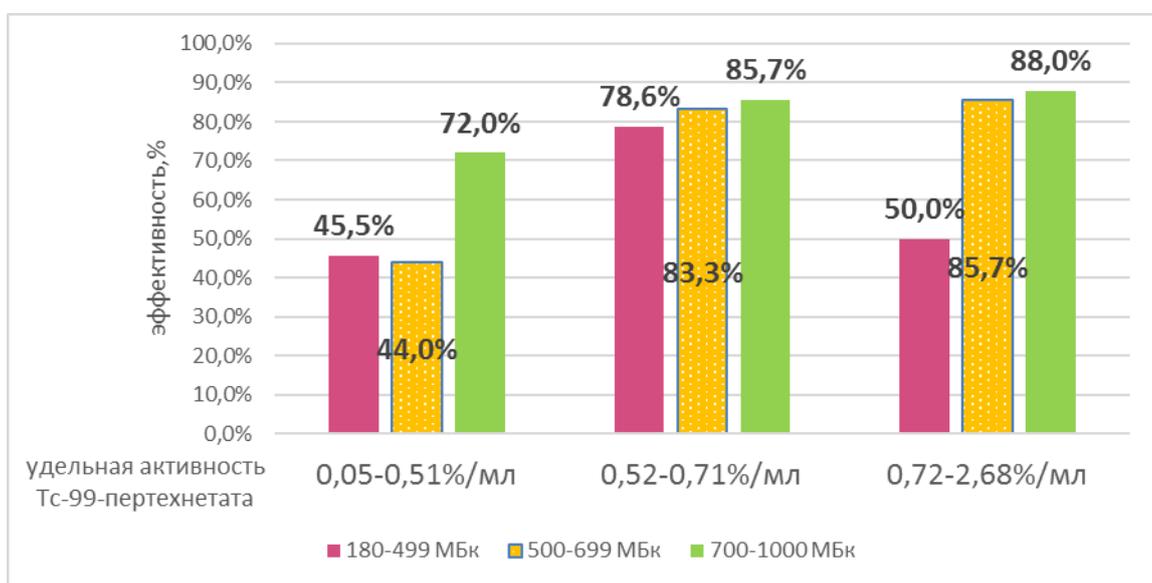


Рисунок 1. Эффективность РИТ при различных диапазонах удельной активности Тс-99-пертехнетата в зависимости от используемой терапевтической активности I-131.

Таким образом, высокая терапевтическая активность радиоактивного йода – безальтернативный вариант при низкой удельной активности Тс-99-пертехнетата при значениях менее 0,52%/мл.

При удельном захвате диагностической метки более 0,71%/мл использование средних и высоких активностей I-131 показало одинаковую эффективность. Однако, при применении высокодозного режима радионуклидного лечения опасность тяжелой деструкции выше, и у пациентов с исходной декомпенсацией тиреотоксикоза с высокими

показателями фракций свободных тиреоидных гормонов или при тяжелом соматическом состоянии использование средних активностей может быть разумной альтернативой.

Применение низких активностей радиоактивного йода может рассматриваться только в диапазоне удельной активности Тс-99-пертехнетата от 0,52 до 0,71%/мл включительно, а с учетом уже имеющихся данных о сопоставимой частоте осложнений – этот выбор может быть сделан только у соматически ослабленных больных с прогнозируемой тяжелой переносимостью раннего периода постлучевой деструкции.

По данным, имевшимся на момент начала проведения исследования, высокий уровень захвата тиреоидной тканью диагностической метки Тс-99-пертехнетата был фактором снижения вводимой активности, что и послужило основанием для выбора радиоактивного йода в диапазоне от 180 до 499 МБк у пациентов с высокой удельной активностью. Однако дальнейшие наблюдения за результатами РЙТ, переносимостью транзиторного тиреотоксикоза и частотой возникновения осложнений позволили сделать выбор в пользу увеличения вводимой активности у данной категории пациентов.

Наилучшие результаты радионуклидного лечения для всей выборки исследуемых выявлены при выполнении терапии в диапазоне значений тиреоидных гормонов, соответствующих эутиреозу при уровне ТТГ от 0,4 до 2,0 мкМЕ/мл; субклиническому тиреотоксикозу при ТТГ <0,4 мкМЕ/мл, свТ3 и свТ4 – в референсных пределах; а также при показателях свТ3 и/или свТ4 более нормы, но до двукратного ее превышения ($p=0,032$; $OR=2,1$; 95% ДИ [1.05–4.25]).

Статистически значимых различий в успешности терапии в зависимости от данного критерия среди пациентов первой группы выявлено не было ($p=0,06$) также, как и среди пациентов второй группы ($p=0,068$). В третьей группе наиболее эффективным диапазоном значений явились показатели ТТГ от 0,4 до 2,0 мкМЕ/мл и уровень ТТГ <0,4 мкМЕ/мл при

референсных значениях концентрации свободных гормонов ЩЖ ($p=0,029$ и $p=0,026$ соответственно).

Во всех группах радионуклидная терапия, проведенная при концентрации свТ3 и/или свТ4, превышающей двукратную норму, была сопряжена с максимальным количеством неудовлетворительных результатов ($p=0,001$; OR=5.55; 95% ДИ [1.9–16.5]). Это были больные с тяжелыми проявлениями тиреотоксикоза, большим объемом ЩЖ, а также высокой активностью тиреоидной ткани более 20% по данным сцинтиграфии. Резкое повышение частоты рецидивов в данном интервале гормонального фона наблюдалось вследствие тяжелого соматического состояния пациентов и связанного с ним назначения сопроводительной терапии глюкокортикостероидами и антитиреоидными лекарственными средствами в ранние сроки после введения радиоактивного йода. У пациентов с высоким уровнем свободных тиреоидных гормонов, превышающем двукратный порог референсных значений, которые получали только препараты β -блокаторов после терапии, результаты лечения были успешными.

Таким образом, у пациентов с выраженной декомпенсацией тиреотоксикоза, со значениями свободных фракций гормонов ЩЖ, превышающими двукратный порог референсных значений, обосновано планирование ступенчатой радиойодтерапии.

Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют в пользу того, что проведение РЙТ в интервале лабораторных значений, соответствующих гипотиреозу, при условии повышенной активности ткани ЩЖ по данным сцинтиграфии также приемлемо.

Радикальное радионуклидное лечение показало одинаковую безопасность при применении низкой, средней и высокой активности терапевтического нуклида – различия в частоте встречаемости местных лучевых реакций между пациентами разных групп статистически незначимы ($p>0,05$). Возникновение осложнений не имело четкой корреляции с

исходным объемом щитовидной железы, ее активностью по данным сцинтиграфии с Tc-99m-пертехнетатом или уровнем гормонального фона.

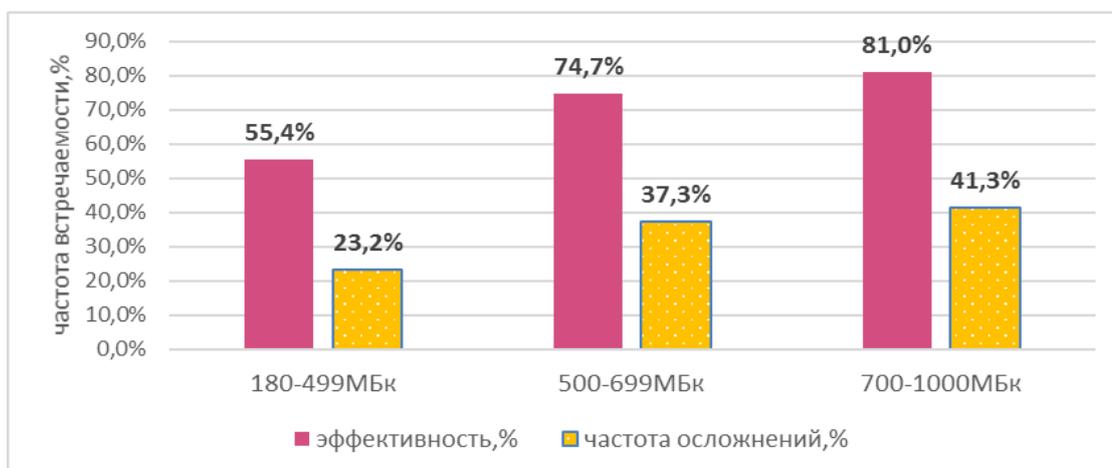


Рисунок 2. Соотношение эффективности терапии и частоты встречаемости осложнений у пациентов исследования в зависимости от используемого интервала терапевтической активности I-131.

Таким образом, при одинаковой безопасности лечения применение высокодозной радиоiodтерапии с использованием активностей от 700 до 1000 МБк показало наибольшую эффективность, что продемонстрировано на рисунке 2. Пациентам с объемом щитовидной железы более 40 мл, а также больным при выраженной декомпенсации тиреотоксикоза, со значениями уровня свободных фракций Т3 и/или Т4, двукратно превышающим верхнюю границу референсных значений, целесообразно планирование ступенчатой радиоiodтерапии. При диапазоне значений сцинтиграфии от 12 до 20% включительно (от трех до пяти норм) от счета над всем телом терапия наиболее эффективна, а использование модифицированной методики расчета удельной активности Tc-99m-пертехнетата позволяет с высокой долей вероятности спрогнозировать исход терапии. Значения $\leq 0,52\%/мл$ являются прогностически благоприятными, при меньших показателях удельной активности целесообразно применение только терапевтической активности от 700 МБк и выше.

ВЫВОДЫ

1. Радионуклидная терапия с применением высоких активностей I-131 в диапазоне от 700 МБк и выше является наиболее эффективной. Высокодозный режим радиойодтерапии позволил достичь цели лечения у 81% пациентов, а частота рецидивов наблюдалась в 1,8 раза меньше, чем при использовании активностей в интервале от 180 до 699 МБк ($p=0,01$; OR=2.155; 95% ДИ [1.16– 4.02]).

2. Наилучшие результаты радионуклидного лечения отмечаются у больных с исходным объемом щитовидной железы до 40 мл включительно ($p=0,000$; OR=10.69; 95% ДИ [4.17–29.19]), захватом Tc-99m-пертехнетата по данным сцинтиграфии от 12 до 20% включительно от счета над всем телом ($p=0,002$; OR=3.16; 95% ДИ [1.44–7.08]) и удельной активности Tc-99m-пертехнетата $\geq 0,52\%$ на 1 мл тиреоидной ткани ($p=0,000$; OR=7.015; 95% ДИ [3.76–13.15]).

3. Выполнение радиойодтерапии в диапазоне значений тиреоидных гормонов, соответствующих эутиреозу при уровне ТТГ от 0,4 до 2,0 мкМЕ/мл; субклиническому тиреотоксикозу при ТТГ $<0,4$ мкМЕ/мл, с концентрацией гормонов щитовидной железы в референсных пределах; а также при показателях свободных фракций тироксина и трийодтиронина, превышающих верхнюю границу нормальных значений, но не более двукратного ее увеличения, показало наибольшую эффективность ($p=0,032$; OR=2,114; 95% ДИ [1.05–4.25]).

Допустимо проведение лечения со значением уровня ТТГ, соответствующим гипотиреозу, с условием нормальных или превышающих норму показателей свободной фракции тироксина и трийодтиронина при повышенной активности ЩЖ по данным сцинтиграфии с Tc-99m-пертехнетатом.

Наименее благоприятным интервалом показателей гормонального фона для проведения радионуклидного лечения является концентрация свободных

фракций тироксина и трийодтиронина, двукратно превышающая верхнюю границу референсных значений ($p=0,001$; OR=5.548; 95% ДИ [1.9–16.521]).

4. Проведение радионуклидной терапии показало одинаковую безопасность при использовании низких активностей в интервале от 180 до 499 МБк, средних активностей от 500 до 699 МБк и высокой активностей в диапазоне от 700 до 1000 МБк, при более значимой эффективности последней. Возникновение осложнений не имело корреляции с исходным объемом щитовидной железы, активностью ткани по данным тиреосцинтиграфии с Tc-99m-пертехнетатом и концентрацией тиреоидных гормонов перед лечением ($p>0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с болезнью Грейвса при планировании радикальной радиоiodтерапии показано использование высоких активностей в диапазоне от 700 до 1000 МБк.

2. Целью подготовки к радикальному радионуклидному лечению является установление субкомпенсированного тиреотоксикоза. Это достигается дифференцированным сроком отмены тиреостатических препаратов в зависимости от наличия тяжелой сопутствующей патологии, имеющих осложнений болезни Грейвса, а также у больных с быстрым развитием декомпенсации тиреотоксикоза при прекращении приема или снижении дозы тиреостатических лекарственных средств в анамнезе.

3. Для объективизации функционального состояния щитовидной железы перед радикальной радиоiodтерапией целесообразно использовать усовершенствованную методику расчета удельной активности технеция-99m-пертехнетата в щитовидной железе.

В диапазоне показателей удельной активности Тс-99m-пертехнетата от 0,52 до 0,71%/мл лечение будет эффективно при всех режимах радионуклидной терапии. При значениях удельной активности Тс-99m-пертехнетата более 0,71%/мл, а также при проведении терапии в интервале значений от 0,05 до 0,51%/мл целесообразно использование высоких активностей более 700 МБк.

4. У пациентов с исходным объемом щитовидной железы более 40 мл, а также у больных с выраженной декомпенсацией тиреотоксикоза, с концентрацией свободных фракций тиреоидных гормонов, двукратно превышающей референсные значения, целесообразно планирование этапной радиоiodтерапии.

С целью снижения суммарной лучевой нагрузки, целесообразно использование низких активностей в диапазоне от 180 до 499 МБк при первом курсе радионуклидного лечения с последующей завершающей радиоiodтерапией высокими активностями от 700 МБк и выше. Временной промежуток между проведением курсов радионуклидного лечения зависит от клинической ситуации.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Пестрицкая, Е.А. Высокодозная радиойодтерапия болезни Грейвса / Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Пестрицкая Е.А. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2013. Т.13.

http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/galushko_v13.htm

2. Пестрицкая, Е.А. Анализ причин рецидива тиреотоксикоза при болезни Грейвса после радиойодтерапии / Солодкий В.А., Фомин Д.К., Струева Н.В., Пестрицкая Е.А.// Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2017. Т.17. №1.

<http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v17/docs/solodki.pdf>

3. Пестрицкая, Е.А. Опыт применения этапной радиойодтерапии у пациентов с болезнью Грейвса / Фомин Д.К., Струева Н.В., Борисова О.А., Пестрицкая Е.А.// Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2017. Т.17. №1.

<http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v17/docs/fomin.pdf>

Список сокращений

БГ – болезнь Грейвса

ДИ – доверительный интервал

ДТЗ – диффузный токсический зоб

МБк – мегабеккерель

МЕ/мл – международные единицы

в миллилитре

РЙТ – радиойодтерапия

свТ4 – свободный тироксин

свТ3 – свободный трийодтиронин

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТСГ – тиреосцинтиграфия

ТТГ – тиреотропный гормон

ФГБУ РНЦРР – Федеральное
государственное бюджетное
учреждение Российский центр
рентгенорадиологии

УЗИ – ультразвуковое
исследование

ЩЖ – щитовидная железа

OR -- Odds Ratio – соотношение
шансов