

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России)**

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

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н. Фомин Дмитрий Кириллович

д.м.н. Ванушко Владимир Эдуардович

Москва - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕБНУЮ ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА	
1.1. Эпидемиология болезни Грейвса.....	12
1.2. Этиология и патогенез болезни Грейвса.....	13
1.3. Клиническая картина.....	16
1.4. Лабораторная диагностика.....	19
1.5. Ультразвуковое исследование.....	23
1.6. Радионуклидная диагностика.....	26
1.6.1. Сцинтиграфия щитовидной железы с Tc-99m-пертехнетатом	27
1.6.2. Сцинтиграфия щитовидной железы с изотопами йода.....	28
1.7. Принципы лечения болезни Грейвса.....	29
1.7.1. Медикаментозная терапия.....	30
1.7.2. Эфферентные методы лечения (плазмаферез)	33
1.7.3. Хирургическое лечение	35
1.7.4. Радиойодтерапия	37
1.7.4.1. Способы расчета терапевтической активности I-131	39
1.7.4.2. Основные критерии, влияющие на исход радиойодтерапии	44
1.7.4.3. Осложнения радионуклидного лечения	48
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая характеристика групп больных.....	51
2.2. Методы исследования.....	52
2.2.1. Сбор анамнеза и общий осмотр	53
2.2.2. Лабораторная диагностика.....	53
2.2.3. Ультразвуковое исследование мягких тканей шеи.....	54
2.2.4. Сцинтиграфия щитовидной железы с Tc-99m-пертехнетатом.....	55
2.3. Предшествующее лечение болезни Грейвса перед радиойодтерапией	

в исследуемой выборке	56
2.3.1. Хирургическое лечение.....	56
2.3.2. Тиреостатическая терапия.....	56
2.3.3. Радиойодтерапия.....	57
2.3.3.1. Методика проведения радиойодтерапии.....	57
2.3.3.2. Оценка эффективности радионуклидного лечения.....	58
2.4. Методы статистического анализа.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД РАДИОЙОДТЕРАПИЕЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ	
3.1. Анализ результатов обследования и лечения пациентов 1 группы – проходивших радиойодтерапию с применением низких терапевтических активностей	60
3.1.1. Результаты ультразвукового исследования мягких тканей шеи перед радиойодтерапией и их значение в прогнозе эффективности лечения у пациентов 1 группы	63
3.1.2. Результаты сцинтиграфии с Tc-99m-пертехнетатом перед радиойодтерапией и их влияние на результат лечения в 1 группе	65
3.1.3. Значение удельной активности Tc-99m-пертехнетата перед радиойодтерапией и влияние данного показателя на частоту благоприятных исходов лечения у пациентов 1 группы.....	68
3.1.4. Лабораторные показатели гормонального фона исследуемых перед радиойодтерапией и их влияние на эффективность лечения пациентов 1 группы	71
3.1.5. Осложнения радиойодтерапии в ранний посттерапевтический период у пациентов 1 группы	75
3.2. Анализ результатов обследования и лечения пациентов 2 группы – проходивших радиойодтерапию с применением средних терапевтических активностей.....	76
3.2.1. Результаты ультразвукового исследования мягких тканей шеи перед радиойодтерапией и влияние данного критерия на исход лечения у пациентов 2 группы	79

3.2.2. Результаты сцинтиграфии с Tc-99m-пертехнетатом перед радиойодтерапией и влияние данного критерия на эффективность лечения у пациентов 2 группы	81
3.2.3. Удельная активность Tc-99m-пертехнетата перед радиойодтерапией у пациентов 2 группы и зависимость эффективности лечения от данного критерия	84
3.2.4. Лабораторные показатели гормонального фона перед радиойодтерапией во 2 группе и их влияние на эффективность лечения....	86
3.2.5. Осложнения радиойодтерапии в ранний посттерапевтический период во 2 группе.....	90
3.3. Анализ результатов обследования и лечения пациентов 3 группы – проходивших высокодозную радиойодтерапию	90
3.3.1. Результаты ультразвукового исследования мягких тканей шеи перед радиойодтерапией в 3 группе и влияние данного критерия на эффективность лечения	93
3.3.2. Результаты сцинтиграфии щитовидной железы с Tc-99m-пертехнетатом у пациентов 3 группы и влияние данного критерия на частоту благоприятных исходов терапии	95
3.3.3. Значение удельной активности Tc-99m-пертехнетата у пациентов 3 группы и влияние данного показателя на результаты радиойодтерапии	98
3.3.4. Лабораторные показатели гормонального фона перед радиойодтерапией в 3 группе и их влияние на исход лечения.....	100
3.3.5. Осложнения радиойодтерапии в ранний посттерапевтический период в 3 группе	103
3.4. Обсуждение эффективности терапии в зависимости от каждого анализируемого параметра у всех пациентов исследования	104
3.4.1. Результаты радионуклидного лечения в зависимости от вводимой активности радиоактивного йода	104
3.4.2. Влияние исходного объема щитовидной железы перед радиойодтерапией на частоту рецидива заболевания у всех исследуемых пациентов	107

3.4.3. Влияние активности щитовидной железы по данным сцинтиграфии на исход радиойодтерапии.....	109
3.4.4. Результаты радиойодтерапии у больных с различной удельной активностью Тс-99m-пертехнетата в щитовидной железе.....	111
3.4.5. Частота неудовлетворительных результатов лечения в зависимости от лабораторных показателей гормонального фона перед радиойодтерапией	114
3.4.6. Осложнения радиойодтерапии при использовании различных диапазонов терапевтических активностей	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	124
ВЫВОДЫ	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	139
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	140

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТ к рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона	Т4 – тироксин
АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину	ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
АТ к ТПО – антитела к тиреоидпероксидазе	ТСГ – тиреосцинтиграфия
БГ – болезнь Грейвса	ТТГ – тиреотропный гормон
ВОЗ – Всемирная Организация здравоохранения	ФГБУ РНЦРР – Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский центр рентгенорадиологии
ГБк – гигабеккерель	УЗИ – ультразвуковое исследование
ДИ – доверительный интервал	ЩЖ – щитовидная железа
ДТЗ – диффузный токсический зоб знч. (2-сторон) – значимость двух сторон	ЭОП – эндокринная офтальмопатия
МБк – мегабеккерель	OR -- Odds Ratio – соотношение шансов
МЕ/мл – международные единицы в миллилитре	
мЗв – миллизиверт	
мКи – милликюри	
НРБ – нормы радиационной безопасности	
РЙТ – радиоiodтерапия	
РФП – радиофармпрепарат	
свТ4 – свободный тироксин	
свТ3 – свободный трийодтиронин	
соавт. – соавторы	
см/мин – сантиметры в минуту	
ст. св. – число степеней свободы	
Т – период	
Т3 – трийодтиронин	

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

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 (АТ к рТТГ). Клиническая картина может быть ограничена проявлениями синдрома тиреотоксикоза, либо сочетаться с внетиреоидной патологией, с поражением кожи и глаз [28, 48, 57].

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 [6, 9, 45, 57, 80, 142 140101].

В основном болеют люди трудоспособного возраста от 20 до 50 лет, в связи с чем заболевание имеет высокую социальную значимость [28, 57, 80, 142].

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 [14,142]. 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 [3, 6, 13, 21, 42, 45, 51,53].

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 % [7, 9, 13, 28, 48, 57, 63]. 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% [7, 10, 43, 56, 57, 84]. 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% [8, 28, 57].

Радиойодтерапия – 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 % [46, 48, 82,101].

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

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 работы

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.

Апробация работы

Апробация работы состоялась на совместном заседании научно-клинической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 13.01.2017 г.

Внедрение результатов исследований

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

Публикации

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

Объем и структура работы

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 – 57, зарубежных – 85).

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕБНУЮ ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА

1.1. Эпидемиология болезни Грейвса

Болезнь Грейвса (БГ) – системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ), клинически проявляющееся диффузными структурными изменениями в щитовидной железе (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза, а также сочетающееся с внетиреоидными проявлениями [28, 48, 57].

Заболевания ЩЖ являются одной из самых распространенных эндокринных патологий. По различным данным от 60 до 80% выявляемого тиреотоксикоза приходится на БГ [6, 28, 45, 57, 142]. В ряде исследований была зарегистрирована заболеваемость в диапазоне от 30 до 200 новых случаев на 100 тысяч населения в год [14, 56]. Однако следует отметить, что в регионах с низким потреблением йода, к которым относится большая часть территории РФ, данное заболевание конкурирует с тиреотоксикозом на фоне функциональной автономии (узлового и многоузлового зоба) [6, 7, 9, 45, 56, 57, 80, 142]. Сочетание БГ с внетиреоидными аутоиммунными процессами, такими как эндокринная офтальмопатия (ЭОП), претибиальная микседема и акропатия, встречается в 5 – 20%, 5 – 10% и 11 – 15% от всех случаев соответственно [48, 57].

Согласно результатам многих исследователей, женщины подвержены данному заболеванию в 5 – 10 раз чаще, однако у мужчин нередко отмечается более тяжелое его течение [12, 57, 60, 61, 66, 73, 128].

Наиболее часто БГ встречается у лиц трудоспособного возраста от 20 до 50 лет [28, 57, 80, 142], что обуславливает высокую социальную значимость данного заболевания. Проявления тиреотоксикоза ведут к потере трудоспособности в 40 – 50% случаев, а осложнения могут повлечь за собой инвалидизацию пациента. Психоэмоциональные проявления тиреотоксикоза, а также изменения внешности, связанные с ЭОП, могут обуславливать социальную дезадаптацию пациента. У

мужчин отмечается более агрессивное течение заболевания, с ранним развитием выраженных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, что также сказывается на работоспособности и ограничениях, связанных с физической активностью.

Тактика ведения больных с нарушениями репродуктивной функции, обусловленной БГ, является одной из острых проблем современной медицины, вследствие большого количества пациенток молодого и среднего возраста с данной патологией. Результаты некоторых исследований свидетельствуют, что частота бесплодия у женщин с БГ составляет 18,4%, из которых 36,4 % приходится на долю эндокринных причин [53]. Согласно данным Bellini P. и соавторов (соавт.), тиреотоксикоз на фоне беременности может приводить к различным нарушениям ее течения: ранним гестозам, преждевременным родам, выкидышам, увеличению перинатальной смертности [68]. Отсутствие или некорректное лечение БГ ведет за собой осложнения как для матери, так и для плода [27, 73]. По данным Davies T.F. и соавт. при декомпенсированном течении БГ во время беременности и родов мертворожденность отмечается в 50% случаев [78]. Помимо рисков, сопряженных с ведением самой беременности, у данных пациенток встречаемость аномалий развития плода составляет около 6% [53]. Родоразрешение при неадекватном лечении БГ сопряжено с высокой частотой осложнений, из которых наиболее грозным является тиреотоксический криз, часто приводящий к гибели матери и ребенка [31].

Достаточно часто встречается рецидив тиреотоксикоза в послеродовом периоде. При этом многие пациентки отменяют прием тиреостатических препаратов при грудном вскармливании, что является ошибочным, но до сих пор встречается в качестве рекомендаций.

1.2. Этиология и патогенез болезни Грейвса

Многообразие проявлений и вариантов течения заболевания говорит о мультифакториальном патогенезе, в котором именно внеклеточный конечный

сегмент рецептора тиреотропного гормона (ТТГ) является главным антигенным фактором, который необходим для образования тиреоидстимулирующих антител [12, 36, 56, 59].

К наиболее значимым предрасполагающим факторам для манифестации БГ относятся: наследственная предрасположенность, носительство определенных генов гистосовместимости, половая принадлежность, стрессовые факторы, а также влияние окружающей среды [36, 56].

Результаты многочисленных генетических исследований, в том числе у близнецов доказывают, что БГ имеет наследственную предрасположенность [1, 56]. По данным М. И. Балаболкина и соавторов (соавт.), при выявлении БГ у одного из монозиготных близнецов вероятность ее наличия у другого составляла от 35 до 65 %, у дизиготных от 3 до 22% [1]. Риск развития заболевания у сибсов колеблется от 5 до 10% [56]. За последние 10 лет в литературе описано много генов потенциальной ассоциированных к БГ: комплекс HLA, CTLA-4, имеются данные о локусах предрасположенности в 14,18,20 хромосомах, а также наследственности сцепленной с X-хромосомой [56, 140]. Однако Tomer Y. и соавт. провели анализ более чем 700 пар сибсов с аутоиммунными тиреопатиями, при этом не было найдено подтверждения значимой связи ни с одним из описанных локусов [129]. В виду вышесказанного в настоящее время многие авторы придерживаются теории полигенного типа наследования предрасположенности к БГ [12, 36, 56].

Следует отметить, что пол пациента также является отягчающим фактором: риск развития БГ у женщин, если ее родственник страдает этим заболеванием, составляет от 5 до 10%, тогда как у мужчин – от 0,9 до 7,4% [1, 28, 67, 128].

Однако, помимо генетической предрасположенности некоторое влияние на патогенез и развитие БГ оказывают внешние факторы такие как: бактериальная инфекция, курение, йодная профилактика и стресс [14, 56].

В литературе обсуждается значение инфекционных факторов, в частности, теория "молекулярной мимикрии" между антигенами ЩЖ, ретробульбарной клетчатки и рядом стресс-протеинов и антигенов бактерий (*Yersinia*

enterocolitica). Сильные эмоциональные переживания могут способствовать реализации генетической предрасположенности к БГ [36, 56, 57].

По результатам нескольких крупных исследований в последние несколько десятилетий изменился характер течения БГ. Это связывают с массовой профилактикой дефицита йода на территории РФ, начатой с 80-х годов прошлого века [14]. Аналогичные результаты получили и китайские исследователи на обширной выборке [142]. Обращает на себя внимание выраженное ускорение манифестации БГ у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по аутоиммунным заболеваниям ЩЖ [6, 14]. Существенно сократилось число пациентов, достигших стойкой компенсации тиреотоксикоза на фоне приема консервативной терапии. Ранее средняя продолжительность ремиссии заболевания (время между отменой тиреостатических препаратов и рецидивом тиреотоксикоза) составляла от года до нескольких десятков лет, однако в настоящее время отмечается тенденция к сокращению данного промежутка времени до нескольких месяцев [56]. Кроме того, зарегистрировано увеличение удельного веса пациентов с отсутствием ремиссии заболевания на фоне терапии.

По данным некоторых авторов, табакокурение повышает риск развития БГ в 1,9 раз [52, 77]. Неоднократно в исследованиях последних лет доказывалось, что у пациентов с табачной зависимостью течение БГ имеет более злокачественный характер: отмечается ускорение манифестации заболевания и приводит к увеличению числа пациентов с рецидивом [14, 56]. По данным W. M. Wiersinga и соавт., помимо повышения риска детерминации БГ, курение приводит к увеличению числа пациентов с рецидивом заболевания, а также повышает риск развития ЭОП в 7,7 раз [115, 135]. В одном из многофакторных исследований выявлена значительная разница в частоте проявления ЭОП между мужчинами и женщинами (80% и 37,14%, соответственно, $p=0,041$), между курильщиками и некурящими (61,9% и 21,05%, соответственно, $p=0,022$) [98].

Все вышеперечисленные факторы приводят к различным генетическим дефектам и вследствие этого – к сбою иммунной регуляции специфических Т-лимфоцитов-супрессоров. В результате нарушения соотношения Т-лимфоцитов

происходит активация В-лимфоцитов, продуцирующих тиреоидстимулирующие иммуноглобулины – АТ к рецептору ТТГ. Антитела связываются с рецептором ТТГ на поверхности тиреоцитов, что приводит к его активации, в результате которой стимулируется продукция тиреоидных гормонов и, как следствие – развивается синдром тиреотоксикоза [13, 36, 85].

1.3. Клиническая картина болезни Грейвса

Клинические расстройства и метаболические нарушения, присущие БГ, обусловлены гиперпродукцией тиреоидных гормонов клетками ЩЖ и затрагивают почти все органы и системы. Классическая триада, описанная Карлом фон Базедовым в 1840 году – тахикардия, экзофтальм, зоб – встречается примерно у половины пациентов [36, 56, 57]. Отличительной чертой тиреотоксикоза при БГ, в отличие от узлового и многоузлового токсического зоба, является, как правило, более короткий анамнез: пациенты обращаются за медицинской помощью в срок 6-12 месяцев от начала заболевания [56]. Наличие и степень выраженности симптомов индивидуальны у каждого пациента [1].

Большинство авторов сходятся во мнении, что постоянным симптомом является синусовая тахикардия, часто наблюдается экстрасистолия, увеличение пульсового давления и сердечного выброса. При более длительном воздействии избытка тиреоидных гормонов может выявляться фибрилляция предсердий, а также развитие миокардиодистрофии вплоть до сердечной недостаточности [48, 56].

В результате повышенной адренергической активности выявляются симптомы нарушения со стороны нервной системы. К ним относится повышенная возбудимость, бессонница, эмоциональная лабильность и плаксивость, обидчивость, может развиваться тиреотоксический психоз. У пациентов наблюдаются гиперкинезы, с резкими, избыточными бесцельными движениями, суетливостью; мелкий тремор рук, век, «симптом телеграфного столба» также присущи этим больным [56].

Поражение желудочно-кишечного тракта характеризуется неустойчивым стулом вследствие ускоренной перистальтики; при тяжелом проявлении тиреотоксикоза наблюдается печеночная дисфункция с повышением уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы, встречается гепатомегалия и желтуха.

Стимуляция энергообмена и теплопродукции при тиреотоксикозе приводит к потере массы тела, часто при сохраненном или повышенном аппетите, сопровождается мышечной слабостью. Также пациенты отмечают избыточную потливость, иногда субфебрильную температуру тела. Помимо этого, наблюдается ломкость ногтей и волос, а также можно выявить диффузную гиперпигментацию вследствие гиперсекреции адренокортикотропного гормона из-за повышенного обмена кортизола [56, 28, 48].

Более длительное течение декомпенсированного тиреотоксикоза с развитием гиперкальциемии, деминерализации костей и возникновением переломов более свойственно для пожилых больных с узловыми формами токсического зоба, пациенты с БГ зачастую намного раньше получают медицинскую помощь [56].

Влияние интоксикации тиреоидными гормонами на репродуктивную систему также весьма значительно. Вследствие повышенной конверсии андрогенов в эстрогены у мужчин может встречаться гинекомастия. Избыточная некомпенсированная продукция тиреоидных гормонов может стать причиной нарушений менструального цикла, невынашивания беременности, патологии плода, мертворождения [53].

Вследствие значимых внешних проявлений заболевания, многие авторы особо выделяют офтальмологические изменения при БГ. В ряде случаев они могут выходить на первый план. Условно их можно разделить на две категории: глазные симптомы, исчезающие по мере устранения тиреотоксикоза, и собственно эндокринную офтальмопатию (ЭОП). Среди заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, ЭОП патогномична только для БГ.

К спастическим глазным симптомам, обусловленным повышенным симпатическим тонусом, относятся: отставание века при взгляде вниз, при взгляде

прямо видна полоска склеры над радужкой, взгляд вверх сопровождается отсутствием возможности прищурить глаз; сильно расширенные глазные щели, пристальный или испуганный взгляд, редкое мигание, тремор закрытых век, подергивание и толчкообразное движение глазных яблок при взгляде из стороны в сторону. Прием β -блокаторов уменьшает эти проявления, а при компенсации тиреотоксикоза они обычно исчезают [4426].

ЭОП – заболевание аутоиммунной природы, поражающее мягкие ткани орбиты со вторичным вовлечением структур глазного яблока в патологический процесс. По данным разных авторов оценивается как наиболее частая и тяжелая патология, сочетающаяся с БГ, и встречается в 25 – 87% случаев [51, 56, 66]. По данным Y. Niromatsu и соавт., при манифестации ЭОП гипертиреоз выявляется у 80 – 90% больных, в остальных случаях регистрируется состояние эутиреоза или гипотиреоза [27].

При наличии признаков ЭОП проводят офтальмологическое обследование для определения тяжести и активности процесса [92]. Под степенью тяжести подразумевается характер изменений в мышцах орбиты, соединительной ткани и периорбитальной клетчатке. К ним относятся: выраженность проптоза, диплопия (периодическая, непостоянная, постоянная), оптическая нейропатия, проявляющаяся снижением остроты зрения. Активность процесса отражает наличие воспалительных изменений, которые могут регрессировать самостоятельно, либо под действием иммуносупрессивных методов терапии. Начальными симптомами бывают явления дискомфорта в глазах и появление периорбитальных отеков, которые часто принимаются за «аллергию». Проявлениями активности считаются: спонтанная боль в области орбит и при движении глазных яблок, периорбитальный отек, эритема век, инъекция конъюнктивы, хемоз, а также воспаление слезного мясца и/или складки. К симптомам, относящимся к нарастанию активности ЭОП и выявляемым чаще при осмотре офтальмолога, относятся: увеличение проптоза на два мм и более, уменьшение подвижности глазных яблок на 8 градусов и более, снижение остроты зрения эквивалентное одной линии таблицы Сивцева.

Также к специфическим проявлениям БГ относится претибиальная микседема, которая встречается в 2% случаев [56]. Как правило она возникает на поздних стадиях болезни и сочетается с тяжелыми проявлениями ЭОП. Наиболее часто данное поражение кожи представляет собой очерченный от здоровой кожи участок, отечный, не оставляющий ямки при надавливании. Вначале гладкая поверхность, со временем приобретает вид «апельсиновой» кожуры, могут наблюдаться папулы и пузырьки, бородавчатая структура. При ликвидации тиреотоксикоза и местном использовании глюкокортикостероидов полная ремиссия наблюдается всего у 10%, а неполная у 40 – 50% [55, 57].

Несмотря на яркую клиническую картину при БГ, симптомы тиреотоксикоза сходны с другими заболеваниями, поэтому требуют дифференциальной диагностики с помощью инструментальных и лабораторных исследований.

1.4 Лабораторная диагностика

1.4.1. Тиреотропный гормон

Тиреотропный гормон (ТТГ) – гликопротеин, состоящий из общей α -субъединицы и специфической β -субъединицы, является продуктом синтеза клеток аденогипофиза – тиреотрофов. Связываясь с рецепторами на мембране тиреоцита, ТТГ запускает каскад внутриклеточных реакций, регулируя пролиферацию клеток ЩЖ, стимулируя синтез тиреоидных белков и продукцию тироксина и трийодтиронина.

Участвуя во всех этапах метаболизма йода в клетке, сам ТТГ также чувствителен к его концентрации. Низкий уровень йода в тиреоците ведет к усилению его чувствительности на потенцирующее воздействие ТТГ.

Ингибитором синтеза тиреотропина является собственно уровень трийодтиронина: по механизму отрицательной обратной связи, при его увеличении снижается продукция тиреолиберина (гормон гипоталамуса), отвечающего за стимуляцию выработки ТТГ [23].

При подозрении на тиреотоксикоз, пациентам проводится тест первого уровня: определение уровня ТТГ в сыворотке крови [56]. В настоящий момент для определения его концентрации используются иммунометрические, радиоиммунологические, иммунохемилюминетрические методы. Нормальная функция ЩЖ характеризуется диапазоном значений концентрации сывороточного ТТГ от 0,4 мкМЕ/мл до 4,0 мкМЕ/мл, показатели могут варьировать в зависимости от лабораторных тест-систем. В случае снижения его концентрации ниже референсных значений, оценивается уровень гормонов самой ЩЖ в сыворотке крови.

1.4.2. Трийодтиронин и тироксин

Синтезированные гормоны ЩЖ в связанном виде хранятся в коллоиде тиреоцитов, а при их секреции большая часть (99,96%) соединяется с циркулирующими белками плазмы. Однако значение имеют только свободные фракции трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), так как именно они определяют клинический эффект [7]. Несмотря на то, что тироксин – основной продукт синтеза ЩЖ, трийодтиронин является более сильным гормоном, так как имеет большее сродство с ядерными рецепторами на мембранах клеток. Лишь незначительная его часть (около 15%) секретируется тиреоцитами, в большей степени он образуется в периферическом кровотоке путем дейодирования Т4 [23, 56].

Концентрация гормонов ЩЖ в основном исследуется с помощью радиоиммунологического или иммунохемилюминетрического метода. В зависимости от производителя тест-наборов значения могут варьировать. Автоматические анализаторы фирм Abbott, Ortho-Clinical Diagnostics имеют референсные значения для тироксина от 10,0 до 20,0 пмоль/л. Границами нормальных значений для трийодтиронина являются показатели 2,6 – 5,7 пмоль/л (компания Abbott) и 3,5 – 9,5 пмоль/л (компания Ortho-Clinical Diagnostics).

При изолированном снижении концентрации ТТГ ниже референсных значений, говорят о субклиническом тиреотоксикозе. Повышение уровня хотя бы одного из свободных гормонов ЩЖ рассматривается как манифестный тиреотоксикоз [1, 12, 63, 66, 73].

1.4.3. Антитела к рецепторам ТТГ

Помимо лабораторного подтверждения тиреотоксикоза, высокое диагностическое значение имеет выявление титра АТ к рТТГ, которые являются патогномоничными для данного заболевания [51, 57, 59]. В связи с этим представляется необходимым рассмотреть их более детально.

Наиболее изучены 5 видов АТ к рТТГ. По влиянию на гормон-продуцирующую функцию тиреоцита антитела делятся на активизирующие и блокирующие, в зависимости от конкурентного соединения с рецептором ТТГ на поверхности его клетки. Стимулирующие антитела связываются исключительно с N-концевым фрагментом молекулы рецептора, тогда как блокирующие – только с C-концевым фрагментом. В литературе описана теория существования третьего варианта воздействия – связывание с рецептором без каких-либо дальнейших функциональных последствий [51, 56, 85]. В клинической практике для определения титра антител используют иммунохемилюминесцентный анализ, однако дифференцировки на блокирующие и стимулирующие не проводят, в связи с низкой распространенностью и несовершенством тестовых систем [56].

Однако по исследованию А. Z. Aleksić и соавт., несмотря на патогномоничность данного критерия, уровень титра АТ к рТТГ, при назначении консервативной терапии и через 12 месяцев после ее начала, статистически не выявил его прогностически значимым фактором результативности [59].

Позднее, в работах P. Laurberg и соавт., при анализе терапии 208 пациентов с БГ детской возрастной группы показатель уровня АТ к рТТГ в плазме крови оценивался в качестве маркера ремиссий [100]. Обнаружена статистически значимая взаимосвязь между временем, необходимым для нормализации

показателя АТ к рТТГ и исходом заболевания. Так, нормальные значения концентрации титра АТ к рТТГ в течение 1 года после завершения терапии БГ значительно чаще наблюдались среди пациентов с полным ответом на лечение ($p < 0,0001$).

Согласно рекомендациям американской ассоциации клинических эндокринологов от 2007 года, определение титра АТ к рТТГ считается наиболее информативным в диагностике и прогнозе результата консервативной терапии БГ [46]. В ряде исследований было показано прогностическое значение АТ к рТТГ при использовании медикаментозного лечения: в случае превышения уровня данного показателя выше 10 МЕ/л пациенту рекомендовалось миновать этап консервативной терапии, поскольку оперативное удаление ЩЖ или РЙТ показывали более высокие результаты успешного лечения.

Напротив, уровень тиреоидстимулирующих антител не имел значимого влияния на эффективность терапии при хирургической тактике, однако сохранение даже незначительного остатка ткани ЩЖ при наличии повышенного титра АТ являются триггерными факторами рецидива БГ [85].

По данным исследования М. Lantz и соавт., в которое было включено 310 пациентов, проходивших обследование в течение 6 лет, увеличение титра АТ к рТТГ, в сочетании с низким содержанием АТ к ТПО при манифестации заболевания, связаны с повышенным риском развития ЭОП [99].

1.4.4. Антитела к тиреопероксидазе, антитела к тиреоглобулину

В нашей стране встречается определение титра антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину в качестве диагностики БГ. Они не являются патогномоничными для данного заболевания, хотя их обнаружение имеет место у 70-80% пациентов.

Антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) – липопротеиду мембран тиреоцитов, непосредственно участвующему в синтезе тиреоидных гормонов – выявляются с помощью реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) и

преципитации у 95% пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ, у больных с ДТЗ данный показатель обнаруживается в 80 – 85 % случаев и используется некоторыми авторами с целью характеристики степени активности аутоиммунного процесса [1, 56]. Согласно данным М. Stefanic и соавт., низкий базовый уровень АТ к ТПО может являться независимым прогностическим показателем долгосрочной ремиссии у пациентов с БГ, однако механизм действия остается не изученным [124].

Антитела к тиреоглобулину (АТ к ТПО) – основному компоненту коллоида – при БГ встречаются значительно реже. При использовании РПГА они определяются у 90 – 98% больных страдающих аутоиммунным тиреоидитом, однако у пациентов с БГ частота их обнаружения колеблется в диапазоне 20 – 30% больных [4, 42, 139]. Выявляемость при выполнении реакции преципитации составляет 60% пациентов с аутоиммунными воспалениями ЩЖ, и в 1,5 – 2% у пациентов с БГ [1].

Антитела к тиреопероксидазе и антитела к тиреоглобулину могут присутствовать при разных иммунных тиреопатиях, а также выявляться у здоровых людей без патологии ЩЖ [5, 6, 12].

1.5. Ультразвуковое исследование

Ультразвуковая диагностика является информативным, доступным, не требующим подготовки пациента, методом исследования при подозрении на патологию ЩЖ [2,15, 56].

Для проведения исследования необходим линейный датчик с частотой 7,5–12 МГц, но не менее 5 МГц. Его положение на шее обследуемого должно сопровождаться минимальным давлением на кожу, избегая расплющивания ткани ЩЖ. Измерения проводят на поперечных и продольных срезах долей, которые отражают максимальную их величину. Основной задачей исследования является определения анатомических особенностей органа, а также структуры ткани, наличия дополнительных образований, характеристики кровотока [37, 39, 54].

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), расчет величины объема ЩЖ производят в см³ или мл, по формуле *J. Brunn* (1981 г.), суммируя произведение трех размеров (длины, ширины и толщины) правой и левой доли, умножая их на поправочный коэффициент эллипсоидности, равный 0,479. Отдельный расчет объема каждой из долей или их сравнение между собой признается нецелесообразным, так как только общий объем отражает количество тиреоидной ткани, к тому же в норме, как минимум, три четверти здоровых людей имеют физиологическую асимметрию размеров долей. Несмотря на появившиеся основания для уточнения стандартов для лиц старше 18 лет, клиницисты в настоящее время используют прежние международные стандарты: для женщин – до 18 мл, для мужчин – до 25 мл [54, 56]. Диффузное увеличение ЩЖ регистрируется примерно у 80% пациентов с БГ.

При описании эхоструктуры тиреоидной ткани однородной признают мелкоячеистую структуру, гипоэхогенная зернистость которой не превышает в диаметре 1 мм. Ранее нормой считался также средне- и крупноячеистый рисунок (множественные мелкие разнокалиберные гипоэхогенные включения диаметром от 2 до 4 мм). В ультразвуковых протоколах они могут быть описаны как участки неоднородности (гетерогенности), фокальные изменения. Такая картина характерна для ткани ЩЖ у пациентов при недостаточном потреблении йода, что встречается практически во всех регионах нашей страны. Также гипоэхогенные включения могут визуализироваться при аутоиммунной агрессии [54].

Наиболее характерным признаком для БГ является диффузно сниженная эхогенность. Однако на этом фоне, в разном соотношении и с различной интенсивностью, могут встречаться участки неправильной формы с размытыми неровными контурами, и имеющие одни – более резкое снижение плотности, другие – изоэхогенные к ткани слюнных желез, остальные – гиперэхогенные округлые фокусы или линейные тяжи соединительной ткани. Это сопутствующие проявления аутоиммунных процессов в ткани ЩЖ [1, 7, 37, 45, 49, 70].

Учитывая уровень используемой ультразвуковой аппаратуры, обнаружение солидных очаговых образований, возможно уже при размерах более 4 – 5 мм.

Однако отражение данного образования в протоколе исследования как «узел», производится только при визуализации как минимум в двух (продольной и поперечной) перпендикулярных проекциях, а для клинициста необходимо минимум три его размера. С целью исключения злокачественных процессов, обнаружение клинически значимого узла – более 1 см в диаметре в максимальном размере – является показанием для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Помимо этого, гипоэхогенный узел меньшего размера, но твердый при пальпации или твердый гипоэхогенный компонент в частично кистозном узле, имеющий один или несколько «подозрительных» признаков: неровные края, микрокальцинаты, высота больше ширины, кальцинированные края, признаки экстра tireоидного распространения – также требует обязательного проведения ТАБ. Необходимо также отметить, что фокальные изменения и узловые образования, выявляемые при обследовании у пациентов с тиреотоксикозом, не исключают БГ [37, 39, 56]. Для дифференциальной диагностики собственно БГ, при структурно измененной ЩЖ, и узлового токсического зоба необходимо дальнейшее обследование – проведение сцинтиграфии ЩЖ.

Использование доплерографии при УЗИ позволяет оценить характеристику кровотока, которая также является диагностически значимой при подозрении на БГ. Наличие «пылающей» железы, свидетельствует в пользу высокой активности ткани. По данным некоторых исследователей, наибольшим изменениям при тиреотоксикозе подвержены пиковая систолическая скорость и суммарный объемный артериальный кровоток, которые превышают норму соответственно в три, четыре и семь раз [15, 30, 50]. Последний показатель отражает изменения гемодинамики всей ЩЖ и является наиболее чувствительным и специфичным. На основании его увеличения более 118 мм/мин можно предполагать наличие тиреотоксикоза с чувствительностью 90,8% и специфичностью 85,5%. Однако только повышение васкуляризации ткани, а также скорости внутриорганного кровотока, не является критерием для

постановки диагноза, но служит косвенным подтверждающим признаком БГ [1, 7, 37, 45, 50, 54].

1.6. Радионуклидная диагностика

Использование радиоизотопной диагностики при патологии ЩЖ началось в середине 1960-х годов. Сцинтиграфия – единственный метод визуализации, позволяющий оценить не только анатомо-топографические характеристики, но и функциональную активность ЩЖ, однако, как рутинный метод исследования не используется. Показанием является дифференциальная диагностика БГ с тиреотоксикозом на фоне функциональной автономии или деструкцией ткани железы, при подозрении на эктопию ЩЖ. Помимо диагностических целей данный метод исследования используется для расчета терапевтической активности при проведении радиойодтерапии [29, 32, 48, 56].

Принцип метода заключается в регистрации накопления вводимого радиофармпрепарата (РФП) клетками ЩЖ с помощью детекторов гамма-камеры. Для этой цели используются различные радиационные метки: Tc-99m-пертехнетат, I-123-йодид натрия, либо I-131-йодид натрия [33, 47].

При подготовке пациента рекомендуется исключить факторы, которые могут повлиять на результат исследования [33]: придерживаться низкоiodной диеты, завершить прием антитиреоидных (тиамазол, пропилтиоуроцил, перхлорат калия) и гормональных препаратов (L –тироксин), лекарственных средств с йодом и бромом (р-р Люголя, седативные препараты, корвалол), а также обращается внимание, что период между проведением сцинтиграфии и исследованиями с использованием йодсодержащего рентгенконтрастного вещества или приема амиодарона должен составлять не менее трех месяцев.

1.6.1. Сцинтиграфия ЩЖ с Tc-99m-пертехнетатом

При проведении диагностики тиреотоксикоза наиболее широкое применение нашел Tc-99m-пертехнетат, с периодом полураспада 6 часов. Это обусловлено высокой информативностью исследования, в сочетании с низкой лучевой нагрузкой на организм. После проведения тиреосцинтиграфии (ТСГ) она составляет 2 – 4 мЗв [33]. Преимуществом подготовки к исследованию является короткий период отмены тиреостатических препаратов и отсутствие необходимости в строгом соблюдении низкоiodной диеты. Tc-99m-пертехнетат, также как, и молекулярный йод, захватывается тиреоцитами, однако не включается в органическую фазу синтеза тиреоидных гормонов. Его накопление отражает состояние кровоснабжения железы и проницаемость клеточных мембран. Эти показатели определяют интенсивность неорганической фазы йодного обмена, опосредованно оценивая степень поглощения йода тиреоцитами [2953, 65, 132].

Исследование начинается спустя 15 минут после внутривенного введения 74 – 111 МБк радиометки. При БГ определяется диффузное увеличение поглощения изотопов с незначительной разницей между долями [33, 47, 65].

Существует два принципиально разных способа расчета функционирующей ткани ЩЖ: расчет активности тиреоидной ткани в зависимости от активности, ушедшей в кровоток, либо счет над всем телом и счет над ЩЖ.

В первом случае изображение шприца с РФП записывают до и после введения на расстоянии 30 см от поверхности детектора в течение 30 секунд. После внутривенного введения Tc-99m-пертехнетата активностью 74 – 111 МБк, в положении пациента лежа на спине производится запись сцинтиграмм, которая начинается через 20 минут и длится в течение 300 секунд. Расчет включения индикатора рассчитывают в следующей последовательности действий: определение скорости счета над областью полного шприца; определение скорости счета над областью пустого шприца (резидуальная активность); выделение области интереса над щитовидной железой и паращитовидными железами

(область фона); интерполятивное вычитание фона из изображения ЩЖ; оценка включения индикатора захвата по формуле, в которой учитывается общий захват РФП ЩЖ, счет над областью щитовидной железы, счет над областью фона, счет над полным шприцом, счет над пустым шприцом, площадь области интереса над щитовидной железой, площадь фоновой области интереса, а также поправочный коэффициент на время записи [16].

Во втором случае, после введения 74 – 111 МБк активности Тс-99m-пертехнетата, через 15 минут производится запись сцинтиграмм в проекции ЩЖ, а также над всей поверхностью тела. Расчет производится путем соотношения зарегистрированной активности над исследуемым органом к общему счету от всей поверхности тела [32, 47].

Немаловажным фактором является более низкая стоимость препарата, в сравнении с другими радиационными метками, а также возможность ежедневного получения в условиях радионуклидных отделений. Это отражается на его доступности в практическом здравоохранении [32].

1.6.2. Сцинтиграфия ЩЖ с изотопами йода

Некоторыми исследователями использование I-123 в качестве радионуклидной метки считается наиболее предпочтительным, благодаря относительно короткому периоду полураспада (13,6 часов), а также участию в органической фазе метаболизма гормонов ЩЖ [11, 21, 23, 32]. В качестве подготовки необходимо строгое соблюдение низкоiodной диеты и полноценная двухнедельная отмена препаратов, блокирующих синтез тиреоидных гормонов, с целью выведения их метаболитов, которые могут повлиять на результат исследования. Лучевая нагрузка на организм при использовании данной радиоактивной метки составляет 1 – 2,2 мЗв. В отличие от Тс-99m-пертехнетата, после введения 7 – 15 МБк I-123 контрольные исследования проводятся через 2 часа (после в/в введения), либо через 24 часа после перорального. Сцинтиграфическая картина при БГ также выражается в повышенном

равномерном накоплении РФП всей тканью железы, но референсные значения имеют широкий диапазон, где основным критерием является то, что избыточно функционирующая ЩЖ по степени накопления РФП превышает накопление в слюнных железах в 5 – 6 раз [107]. Однако, широкое применение I-123 в качестве радионуклидной метки ограничивается длительным периодом проведения исследования (до 2 дней), высокой стоимостью получения, а также сложностями в транспортировке РФП [3255, 106].

Применение I-131, с периодом полураспада в 8 суток, в качестве радиоактивной метки ранее проводилась при недоступности I-123. С целью получения сцинтиграфической картины ЩЖ вводится от 18 до 50 МБк радиофармпрепарата. Исследование проводится через 20 минут при в/в введении, либо через 2 часа при пероральном введении. В диагностике тиреотоксикоза I-131 практически не используется вследствие высокой лучевой нагрузки на организм [32, 106].

Помимо диагностики тиреотоксикоза, сцинтиграфия используется для расчета вводимой активности нуклида при проведении радиойодтерапии. Применение I-131 и I-123 в качестве радиоактивных меток помогают оценить все этапы синтеза тиреоидных гормонов благодаря своему участию в органической фазе метаболизма гормонов ЩЖ. Однако при проведенном сравнительном анализе, по информативности для прогнозирования лечения эти исследования сопоставимы [76, 132].

1.7. Принципы лечения болезни Грейвса

В настоящее время существуют три общепринятых метода лечения БГ, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки: медикаментозный, хирургический и радионуклидный. При планировании тактики терапии учитываются пол, возраст, семейный анамнез пациента, характер течения заболевания, выраженность симптомов. Однако следует отметить, что поскольку

БГ имеет аутоиммунную природу в настоящий момент этиологического лечения не существует.

Во многих странах мира, в том числе и в России, наиболее часто первой линией терапии является консервативное лечение [4, 12, 57, 93].

1.7.1. Медикаментозная терапия

Консервативное лечение направлено на ликвидацию тиреотоксикоза и поддержание эутиреоидного состояния.

Наиболее широко с целью купирования тиреотоксикоза при БГ применяются препараты группы тионамидов – тиамозол, карбимазол, пропилтиоуроцил: они нарушают синтез тиреоидных гормонов путем блокирования реакций с участием тиреопероксидазы, а при больших дозах снижают превращение малоактивного Т4 в высокоактивный Т3 в периферическом кровотоке (более характерно для пропилтиоуроцила). Кроме того, имеются сведения об их иммуносупрессивном эффекте, хотя довольно слабом [36, 46, 56].

Существуют различные схемы назначения тиреостатической терапии. На первом этапе назначается блокирующая доза, которая в среднем составляет 30 – 40 мг тиамазола, или 300 – 400 мг пропилтиоуроцила, обычно разделенная на несколько приемов. Нормализация показателей свТ3 и свТ4 достигается у большинства пациентов ориентировочно спустя 3 – 6 недель от начала терапии, затем доза препарата снижается до минимально необходимой для поддержания эутиреоза [3, 36, 4253]. Одним из возможных побочных проявлений тиреостатических препаратов может явиться «зобогенный» эффект. Он развивается в результате чрезмерной блокады синтеза тиреоидных гормонов с компенсаторным выбросом ТТГ и выражается в увеличении объема ЩЖ вследствие гипертрофии и гиперплазии тиреоцитов. С целью нивелирования данного эффекта могут быть использованы препараты йодида калия в начальной дозе 0,002-0,003 г в сутки, а затем в поддерживающей 0,001 – 0,002 г в сутки 2 – 3 раза в неделю совместно с тиреостатиками. Некоторые авторы рекомендуют не

снижать блокирующую дозу антитиреоидных препаратов, а добавлять к лечению L-тироксин, для предупреждения возникновения гипотиреоза и развития зобогенного эффекта [36, 46, 56]. Данная схема лечения получила название «блокируй – замещай».

Рецидив тиреотоксикоза при БГ наиболее часто развивается в течение первого года после отмены терапии, однако он не исключен и по истечению многих лет далее [56, 128]. В плане развития рецидива заболевания после отмены тиреостатиков, по исследованию В. Vaidya и соавт., проведенному у 450 пациентов, обе схемы показали одинаковую эффективность [131]. Однако некоторые авторы отмечают, что при применении схемы «блокируй – замещай» максимальная возможность ремиссии достигается уже через 6 месяцев лечения, тогда как при применении тиреостатиков в монорежиме титрования аналогичные показатели достигаются только спустя 18 – 24 месяца [45, 46, 56].

Антитиреоидные препараты, блокирующие поступление йода в клетку, к которым относится перхлорат калия, практически не применяются. В настоящий момент в качестве самостоятельного тиреостатического лекарственного средства его могут использовать в качестве подготовки к оперативному лечению БГ при непереносимости других препаратов. Препарат принимают по 0,2 – 0,4 г каждые 8 ч. Эффект от лечения наступает в среднем через 8 недель [28, 46, 56].

Несколько чаще применяют препараты йода. Эффект его заключается в блокировании высвобождения Т4 и Т3 из щитовидной железы, однако он не долгосрочен и является преходящим: при перенасыщении его угнетающее тиреостатическое действие сменяется стимулирующим. Применяется в виде 5% спиртовой настойки; 5 капель добавляют в 1/2 стакана молока и принимают 2 раза в день. Обычно данную группу препаратов применяют совместно с тионамидами, в качестве подготовки к оперативному лечению или при тиреотоксическом кризе [13, 28, 46, 56].

Показаниями к проведению консервативной терапии длительностью до полутора лет являются: умеренное увеличение объема ЩЖ (до 30 – 40 мл), без клинически значимых узловых образований, отсутствие серьезных осложнений

тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий, недостаточность кровообращения, миокардиодистрофия, остеопороз и др.) [1, 13, 28, 56]. Выбор пожизненной консервативной терапии может быть оправдан только у лиц старческой возрастной группы, имеющих высокие анестезиологические и хирургические риски, при отказе или невозможности проведения РЙТ [28]. Кроме того, тиреостатическая терапия применяется как подготовительный этап перед оперативным лечением, а в некоторых случаях перед РЙТ [12, 46, 56, 70, 79, 97].

Побочные эффекты от приема тиреостатиков выявляются в среднем у 5% пациентов с БГ, однако некоторые авторы отмечают большую частоту встречаемости [46, 53, 112, 128]. Они подробно описаны в литературе, однако некоторые из них необходимо рассмотреть подробно.

Одним из наиболее грозных побочных эффектов тионамидов является тромбоцитопения, с проявлениями подкожных кровоизлияний или кровотечений неясного генеза, сегментоядерная лейкопения, а в тяжелых случаях – агранулоцитоз, возникающий в 0,5 – 0,7% случаев. Обычно он проявляется как инфекционное заболевание, поэтому при внезапном повышении температуры тела, болей в горле, гнойничковых высыпаний - необходимо проведения общего анализа крови для исключения данного осложнения. Кожный зуд, генерализованная сыпь, желтуха, сильные боли в эпигастрии, упорная тошнота или рвота, выраженная слабость – симптомы, о появлении которых пациент должен быть предупрежден и проинструктирован об отмене препарата и срочном обращении за медицинской помощью. Выявление агранулоцитоза, гепатотоксических осложнений, васкулита может потребовать назначения глюкокортикоидной или иной иммуносупрессивной терапии, однако эти осложнения встречается только в 1 – 1,5% случаев [5, 42, 55, 73].

При возникновении побочных эффектов на фоне приема одного препарата вероятность сохранения данной реакции при замене на другое лекарственное средство этой группы (например, с тиамозола на пропилиуроцил) составляет около 50% [46].

По данным различных авторов эффективность консервативной терапии составляет около 20 – 30%, в связи с чем область ее применения ограничена [21, 46, 48, 112, 128].

При развитии рецидива заболевания спустя 12 – 24 месяца после завершения тиреостатической терапии назначение повторного ее курса многими авторами признается не только бесполезным, но и небезопасным [3, 9, 36, 68, 73, 121]. Однако встречаются единичные исследования, демонстрирующие успешные результаты повторной медикаментозной терапии после рецидива БГ. Так, по данным Х. Liu и соавт., из 128 пациентов, при проведении повторной консервативной терапии после возобновления тиреотоксикоза, у 97 исследуемых (75,78%) достигалась постоянная ремиссия [104].

Также следует отметить, что высокий уровень АТ к рТТГ в дебюте заболевания (более 10 МЕ/л), и определение данных антител через 6 месяцев на фоне консервативной терапии является неблагоприятным прогностическим признаком [28, 46, 48, 128, 130].

1.7.2. Эфферентные методы лечения (плазмаферез)

С конца 70-х гг. прошлого века в литературе встречаются результаты наблюдений о применении плазмафереза в сочетании с иммуносупрессивной терапией в составе комплексного лечения при острой необходимости снизить концентрацию тиреоидных гормонов в плазме крови. Многие авторы отмечают положительное влияние плазмафереза на аутоиммунные процессы в организме при лечении БГ [24, 43,].

Эффект данного метода заключается в избирательном удалении плазмы, с включёнными в нее компонентами из организма пациента с последующим замещением ее свежезамороженной донорской. Это позволяет провести коррекцию тиреотоксического и иммунологического статуса посредством механического удаления из кровотока антител, иммунных комплексов и медиаторов воспаления, с назначением глюкокортикостероидов *per os* в дозе 1,0 –

1,5 мг/кг массы по альтернирующей схеме. Согласно данным А. П. Калинина и соавт., количество отделяемой плазмы прямо пропорционально степени очищения кровеносного русла от патологических элементов [20]. Возможно комбинирование назначения глюкокортикоидов с проведением плазмафереза или облучением орбит [1820].

Рекомендуемой Калининым А.П. и соавт. схемой назначения сеансов плазмафереза является 2 раза в неделю в течение месяца. Применяемая методика: при прерывном плазмаферезе соответствующее количество забранной крови помещается в пластиковые контейнеры и центрифугируется от 15 до 20 минут со скоростью 2000 об/мин. Одновременно с центрифугированием и разведением крови больному внутривенно вводится реологический раствор. Центрифугированная плазма с эритро массой в экстракторе отделяется от форменных элементов. Форменные элементы смешиваются с 50 – 80 мл физиологического раствора и вводится внутривенно тому же больному. Количество отделяемой плазмы при каждом сеансе составляет 220 – 320 мл.

Применение плазмафереза сопровождается уменьшением показателей тиреоидного гормонального статуса и улучшением общего соматического состояния больных, а также отмечено положительное влияние плазмафереза на течение ЭОП [18].

Также в литературе встречаются клинические наблюдения с описанием благоприятного опыта применения плазмафереза у пациентов с БГ при острых состояниях: на фоне прогрессирующей печеночной недостаточности, вызванной приемом тиреостатиков [62, 110]; острого холестаза, индуцированного аналогичными обстоятельствами [109]; явлениях агранулоцитоза с синдромом гемофагоцитоза или без такового [91, 113].

Плазмаферез также эффективен при подготовке пациентов с выраженными симптомами тиреотоксикоза к оперативному лечению БГ. В работе И. И. Неймарк и В. А. Дударева проанализированы результаты плазмафереза перед хирургическим удалением ЩЖ у 46 больных с БГ с непереносимостью тиреостатических препаратов [34]. Значимый терапевтический эффект был

достигнут у 45 больных: концентрация свТ4, IgA и IgM снизились, уровень ТТГ увеличился, что обусловило сокращение периода предоперационной подготовки.

1.7.3. Хирургическое лечение

Одним из радикальных методов терапии БГ является хирургическое лечение. Его основным преимуществом является быстрая ликвидация симптомов заболевания.

Показаниями к проведению оперативного лечения пациентам с БГ являются: наличие подозрительных на злокачественность узлов ЩЖ и значительный объем ЩЖ с симптомами компрессии ближайших органов [7, 12, 56]. Хирургическое вмешательство рекомендуется проводить на фоне эутиреоидного состояния, что достигается при помощи консервативной терапией или в сочетании ее с плазмозферезом, с целью коррекции синдрома гиперкоагуляции и других осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [8, 62].

Длительное время не было сформулировано единого подхода к выбору объема хирургического лечения, прежде всего, в силу различных представлений о том, каковы критерии купирования БГ. Некоторые авторы отдавали предпочтение эутиреозу как конечной точке терапии, а гипотиреоз расценивали как осложнение. В данных случаях при выполнении субтотальной тиреоидэктомии количество остаточной ткани колеблется от 2 до 8 мл [10, 22, 25, 35]. Эффективность данного метода по мнению разных авторов составляет от 0,3% до 41% [7, 22, 58, 84]. Однако сравнительное исследование показало, что при сохранении объема ткани, в среднем, в 4,7 грамм спрогнозировать результат лечения затруднительно: возможно как развитие эутиреоза, так и гипотиреоза [35]. При ретроспективном анализе эффективности такого подхода отмечено, что у 60% пациентов развивается гипотиреоз, у 10% больных в первый год после лечения выявляется рецидив тиреотоксикоза, около 30% пребывают в состоянии эутиреоза и составляют диспансерную группу наблюдения. Последняя группа пациентов

должна постоянно находиться под контролем врачей в связи с возможным развитием нарушения гормонального фона [35].

Однако к настоящему моменту целью лечения БГ ставится именно гипотиреоз, поскольку аутоиммунная природа заболевания обуславливает задачу полного удаления «органа-мишени» [7, 11, 35, 46, 56, 128, 138]. В связи с этим, тиреоидэктомия или предельно-субтотальная резекция с сохранением листков капсулы ЩЖ с минимальным количеством ткани – не более 1 – 2 мл, является наиболее оптимальным объемом оперативного лечения при БГ [7, 25, 46, 48, 56, 138]. Эффективность данного подхода может теоретически достигать 95%, однако это сопряжено с увеличением операционных осложнений [10, 17, 35, 138, 13953].

С целью сравнения результатов тиреоидэктомии и двусторонней субтотальной тиреоидэктомии при БГ F. Fogosi и соавт. проведен мета-анализ эффективности лечения 3242 пациентов [84]. Авторами сделан вывод, что тиреоидэктомия коррелирует с уменьшением рецидивов гипертиреоза ($p < 0,00001$; Odds Ratio (OR)=0.1; доверительный интервал (ДИ) [0,06 – 0,18]), однако при этом увеличивается количество осложнений, в том числе и случаев временного ($p < 0,00001$; OR=2.7; ДИ [2.04 – 3.56]) и постоянного гипопаратиреоза ($p = 1,005$; OR=2.91; ДИ [1.59–5.32]).

По данным Н. А. Петуниной, у всех больных, имеющих рецидив БГ после оперативного лечения, течение заболевания сочеталось с выявлением ЭОП и в 75% случаев с предшествующим рецидивирующим течением болезни на фоне консервативной терапии [35].

Повторные операции на ЩЖ крайне нежелательны при рецидиве БГ, поскольку значительно увеличивает количество осложнений данного вида лечения [22, 56, 139]. Это связано с нарушением топографо-анатомических соотношений, атипичного расположения рецидивирующего зоба, разрастания рубцовой ткани.

К осложнениям оперативного лечения относят анестезиологические сложности, кровотечение, повреждение анатомических структур, возвратного гортанного нерва. Последнее осложнение может иметь временный характер до 6 месяцев – парез, и постоянный – паралич голосовых связок, а также

одностороннее и двустороннее поражение. В крайне редких случаях накладывается трахеостома. Также к послеоперационным осложнениям относятся инфицирование раневой поверхности, гематома, гипопаратиреоз, который так же может иметь как временный, так и постоянный характер. Наличие осложнений в каждом конкретном случае зависит от анатомических особенностей, объема ЩЖ, а также квалификации хирурга. Их частота колеблется от 3 до 35% [10, 22, 139].

К настоящему моменту во многих хирургических клиниках в протокол оперативного вмешательства на ЩЖ внесено обязательное выделение возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез, применение визуализирующих методов с использованием флюоресциновых красителей. Это обеспечило резкое снижение таких осложнений как парез и паралич голосовых связок, послеоперационный гипопаратиреоз, однако не исключает их полностью и остается зависимым от квалификации хирурга. Помимо этого, недостаточная компенсация тиреотоксикоза создает угрозу массивного поступления тиреоидных гормонов в кровоток во время операции, а само хирургическое вмешательство может явиться провоцирующим фактором развития тиреотоксического криза – состояния, при котором летальность достигает 60% [8, 28, 72].

1.7.4. Радиойодтерапия

Альтернативной хирургическому выступает радионуклидное лечение. Оно является первой линией терапии при гиперфункции щитовидной железы в развитых странах [21, 52, 56, 57, 103]. Широкое применение радиоактивного йода с этой целью началось с 1940-х годов [38, 90, 94], однако в нашей стране ее использование было ограничено [38, 56].

Радиойодтерапия основана на способности к захвату и накоплению радиоактивного йода только клетками ЩЖ. При распаде изотопа образуются β -частицы, которые разрушают тиреоциты, тем самым останавливая продукцию тиреоидных гормонов [11,21,32, 48]. Глубина пробега заряженных частиц в

мягких тканях составляет 0,5 – 2 мм, поэтому лучевое повреждение ограничивается капсулой органа.

Одним из преимуществ метода является его неинвазивность. Это позволяет исключить такие риски как кровотечение и повреждение анатомических структур, которые наблюдаются при оперативном лечении БГ [7, 26]. Отсутствие необходимости анестезиологического пособия дает возможность проводить лечение у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией и при неполной компенсации тиреотоксикоза, что опасно при хирургическом вмешательстве. Было доказано, что независимо от возраста риск возникновения рецидива БГ после терапии I-131 существенно ниже такового при оперативном лечении [128, 139]. Не стоит также исключать в качестве причины отказа от необходимого пациенту радикальной терапии, его страх перед операцией и косметические изменения – что имеет важное психологическое значение для многих людей [28].

Длительно существовавшая дилемма о критерии эффективности терапии БГ: эутиреоз или гипотиреоз – в настоящий момент не имеет актуальности. Аутоиммунная этиология заболевания диктует необходимость ликвидации ткани-мишени, поэтому единственно верной целью лечения является гипотиреоз [46].

Перед проведением РЙТ пациент проходит подготовку: отмену тиреостатических препаратов и ограничение поступления йода в организм. С этой целью за две недели до процедуры из рациона питания исключаются продукты, лекарственные препараты и биологические добавки, богатые йодом. Отдельно стоит отметить проведение медицинских процедур с использованием йодсодержащих препаратов – диагностические исследования, с применением контрастных веществ на основе йода (например, компьютерная томография с контрастированием), прием кордарона (амиодарона), используемого при лечении аритмий. После введения этих веществ в организм пациента необходимо не менее 3 месяцев для их полной эвакуации, до этого момента проведение РЙТ не рекомендовано. Помимо йодсодержащих необходимо исключение тиреостатических препаратов. В среднем, отмена производится за 7 – 14 дней до

терапии [128], но определение конкретных сроков решается индивидуально с каждым пациентом, сообразно клинической картине и анамнестическим данным.

1.7.4.1. Способы расчета терапевтической активности I-131

Подходы к использованию РФП при радиойодтерапии разнообразны, их можно условно структурировать по терапевтической активности. Сведения о результативности применения приведены в сводной таблице 1.

Таблица 1. Эффективность РИТ в зависимости от вводимой активности радиоактивного йода

Вводимая активность РФП	Неудовлетворительные результаты (%)	Ссылки на авторов
5 –10 мКи (295 – 370 МБк)	От 26 до 48%	89,93,108,116,119,141
10 –15 мКи (370 – 555 МБк)	27%	89, 93
15 мКи (555 МБк)	12,9 –14%	60,61,127
Более 15 мКи (более 555 МБк)	Около 10%	60,89,126

Сведения имеют только приблизительный характер, так как в большей части публикаций [89,108,116,119,127] эутиреоз был рассмотрен как положительный результат лечения и пациенты, у которых в дальнейшем был выявлен рецидив, не учтены в статистике.

Существует много исследований, свидетельствующих в пользу того, что эффективность терапии зависит от диапазона применяемых терапевтических активностей радиоактивного йода. В зависимости от способа ее определения выделяют применение фиксированных активностей или расчетные методики. Последние в основном опираются на математические формулы, в которых учитывается объем ЩЖ или степень поглощения радиоактивного йода с применением ряда коэффициентов [21,48].

1. Введение фиксированной активности

Применение фиксированных активностей наиболее часто используется в Америке и странах западной Европы [66, 69]. Наиболее популярна методика

назначения активности в 185, 370 или 555 МБк. Во многих странах, с менее жестким режимом радиационного контроля чем в РФ, лечение может проводиться в амбулаторном режиме.

Особенностью данного метода является введение радиоактивного йода, опираясь лишь на значение объема ЩЖ [2916, 87, 134] и часто различаются только по градации на малые, умеренные и большие объемы ЩЖ [69].

При отсутствии достижения цели лечения – проводится повторная процедура введения активности через 6 месяцев [46]. Наиболее эффективным данный метод показал себя у пациентов с маленьким объемом ЩЖ, однако некоторые авторы отмечают несколько повышенную лучевую нагрузку у этой категории пациентов при сравнении с расчетными методиками. В исследовании М.С. Ишейской и соавт. показана эффективность в 81% при амбулаторном назначении фиксированной активности в 555 МБк у пациентов с маленьким и средним объемам ЩЖ ($23 \pm 13,9$ мл) [19]. Согласно проспективному рандомизированному, многоцентровому исследованию, проведенному Peters Н. и соавт, эффективность назначения стандартной активности в 555 МБк, у пациентов с объемом до 15 мл – всегда была сопряжена с успехом, при средних объемах от 16 до 30 мл – эффективность достигала 85%, при увеличении данного порога до 40 мл падала ниже 68% [114]. Таким образом, повышение объема ЩЖ было сопряжено со снижением результативности терапии. Следует также отметить, что критерием эффективности в данных исследованиях являлся как гипотиреоз, так и эутиреоз, что несколько отличается от поставленных задач в радикальном лечении БГ [19, 114].

Положительными сторонами данной методики является стандартизация вводимой активности и возможность ее фасовки в производственных условиях, что облегчает работу отделения радионуклидной терапии. Однако при данном подходе не учитывается гормональный профиль конкретного пациента, функциональная активность и структура самой железы на момент лечения, что отражается в дальнейшем на увеличении процента рецидивов БГ [29, 69].

2. Введение активности в зависимости от вычисленной массы ЩЖ

При использовании этого метода назначение I-131 опирается на расчет активности на 1 г ткани ЩЖ. Отечественные авторы считают оптимальным назначение 1,85 – 7,4 МБк на грамм железа, зарубежные авторы придерживаются мнения о назначении 3,7 – 5,55 МБк на 1 грамм ткани.

Массу ЩЖ вычисляют по формуле: $m=V/ \rho$, где плотность тиреоидной ткани равна 1,05 см³/г.

Данный подход не принимает во внимание функциональную активность железы – в расчете не учитываются данные гормонального фона и сцинтиграфии, а также то, что доза вводимого препарата не полностью будет накоплена в ЩЖ [48, 69].

3. Назначение терапевтического I-131 в зависимости от удельной активности при расчете на 1 мл ткани ЩЖ

Одним видом усовершенствования предыдущей методики является учет не только массы, но и радиометрические показатели максимальной концентрации I-131 через 24 часа после введения диагностической активности в 0,2 – 7 МБк I-131 [48, 69].

Значение вводимой активности рассчитываются по формуле: терапевтическая активность = [(введенная диагностическая активность I-131 × показатель накопления I-131 в ЩЖ через 24 часа) / масса ЩЖ] × 10⁻². В данной формуле 10⁻² – коэффициент пропорциональности (мКи×%/г).

Положительными сторонами является более персонализированный подход к пациенту, нежели при применении фиксированных активностей I-131 – учитывается не только объем, но значение поглощения изотопа при диагностике. Однако, этот показатель не отражает функциональную активность железы и согласно экспериментальным данным, накопление I-131 через 24 часа может отличаться от максимального от 20 до 94% и сильно варьирует в диапазоне от 4 до 48 часов [29, 48].

Помимо этого, так как используются математические формулы для расчета активности, то гормональный фон пациента и его клинические проявления также

носят унифицированный характер и не учитывают особенности конкретного больного. Согласно данным Мироевской А.С., при стандартизации характеристик ЩЖ значения могут отличаться пятикратно [29].

Вышеописанные методики, по большей степени описывают назначение активности, основанное на собственном клиническом опыте радиолога, так как помимо стандартизированных основ включают субъективную оценку состояния пациента.

4. Назначение активности I-131 по поглощенной дозе, в том числе с применением индивидуального дозиметрического планирования

Метод назначения активности I-131 по поглощенной дозе ЩЖ – это более усовершенствованная разновидность описанной выше методологии.

Принцип его заключается в попытке математического расчета вводимой активности для создания определенной поглощенной дозы в тиреоидной ткани.

В основу данной методики легла формула *Quimby – Marinelli*, учитывающая объем органа, поглощение радиоактивного нуклида и эффективное время полураспада РФП.

На подготовительном этапе применяется от 0,2 до 7 МБк I-131 или 10 МБк I-123, измерение захвата РФП над поверхностью ЩЖ проводится через 2, 4 часа после введения препарата, а затем через 24, 48 и 72 часа.

Расчет поглощенной дозы осуществляется либо по упрощенной математической формуле:

$$D = \frac{\tilde{A} \times \Delta}{100 \times M},$$
 где учитывается интегральная активность в органе, средняя энергия, выделяемая единицей интегральной активности и масса органа.

Либо по усовершенствованной формуле:

$$\ddot{A} = k \frac{A_0 \dot{A}}{\dot{I}} \int_0^t r(t) dt,$$
 где помимо введенной активности, энергии излучения и массы облучаемого органа, также учитывается уменьшение времени действия радионуклида за счет распада (период полураспада) и выведения из организма

(биологический период полувыведения), выраженное в интегральной зависимости.

Интегральную активность также можно описать следующим образом: (введенная активность \times активность I-131 через 24 часа (или максимальное значение в течение 72 часов) / период выведения I-131 из ЩЖ. Период выведения (Т) нуклида рассчитывается по следующей формуле:

$$T_{\text{эффективное}} = (T_{\text{полураспада}} \times T_{\text{биологического полувыведения}}) / (T_{\text{полураспада}} + T_{\text{биологического полувыведения}})$$

При расчете поглощенной дозы используются коэффициенты, которые либо имеют постоянную величины, либо зависят от объема ЩЖ.

$D = K(M) \frac{A \times Y_{24} \times T_{\text{эфф}}}{M}$, где $K(M)$ – эмпирический коэффициент, зависящий от объема ЩЖ, а используемые величины: введенная активность, накопление I-131 через 24 часа, скорость выведения нуклида и масса ЩЖ.

Либо используется формула, в которой учитывается диагностическое накопление I-131 не через 24 часа, а максимальное:

$$D = K \frac{A \times Y_{\text{макс}} \times T_{\text{эфф}}}{M}$$

Объективными составляющими данной методики являются объем ЩЖ и захват РФП в ходе диагностического теста. Однако решение вопроса о применении значений поглощения, полученных через 24 часа, или максимальное накопление нуклида, а также использование корректирующих коэффициентов со значениями от 0,15 до 0,3, зависящих от объема железы, остается на усмотрение врача, что накладывает определенные ограничения на данную методику [29, 96].

Также относительной сложностью является измерение времени воздействия терапевтического нуклида, основанное на периоде полураспада и времени биологического полувыведения. Некоторые авторы при расчете применяют значения стандартизированного (ожидаемого) эффективного полураспада радиоактивного йода в течение 6 дней [29], либо производят расчет в течение всего периода, так как он может значительно отличаться между

больными [95, 114]. Однако последний вариант требует проведения дополнительных многократных диагностических мероприятий, что ведет к увеличению времени пребывания пациента в стационаре.

Применение индивидуального дозиметрического планирования – попытка персонализировать методики, основанные на измерении поглощенной дозы. Расчет вводимой активности осуществляется с помощью технического и программно-математического обеспечения, опираясь на данные захвата РФП и значения объема ЩЖ, а коррекция терапевтической дозы радиоактивного йода учитывает сопутствующие заболевания пациента, с применением эмпирических коэффициентов [74, 96]. Также используется квалифицирующая система искусственного интеллекта, основанная на методе конкурентного обучения при неполных статистических данных [52] или физико-математические модели кинетики I-131 [26].

Назначение активности I-131 по поглощенной дозе с применением индивидуального дозиметрического планирования имеет под собой значительную экспериментальную базу, но является еще более трудоемким процессом, требующим наибольшего количества материальных и временных затрат, а также профессиональных ресурсов.

1.7.4.2. Основные критерии, влияющие на исход радиойодтерапии

Одним из важных факторов успешности РЙТ является отмена тиреостатических препаратов перед введением терапевтической активности радиоактивного йода. Многими авторами высказывается мнение, что срок в 7 – 10 дней является оптимальным для разблокировки ЩЖ. Однако он может быть сокращен для пациентов с осложнениями тиреотоксикоза, а также для пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией и составлять 3 – 5 дней без риска для эффективности терапии [11, 126].

Существует мнение, что прием высоких доз тиреостатических препаратов во время проведения консервативной терапии, снижает эффективность

радионуклидного лечения в дальнейшем [111, 120, 133, 137] В исследовании С. Shivaprasad и соавт., утверждается, что проведенная длительная терапия тионамидами у 148 пациентов из 335 наблюдаемых статистически достоверно ухудшала прогноз после однократного проведения РЙТ: (91,4% против 82,3%, $p = 0,01$) [121]. Однако в двух проспективных рандомизированных исследованиях было показано, что применение тиамазол не снижает эффективность терапии I-131 в дальнейшем [63, 70] и данное утверждение более справедливо относительно препаратов пропилтиоуроцила [60, 79, 104, 130].

Неоднозначно мнение о применении тионамидов и перхлората калия во время РЙТ и сразу после нее, поскольку они приводят к блокирующему действию на ЩЖ и снижению периода воздействия нуклида на тиреоциты, что увеличивает количество пациентов с эутиреозом и рецидивами тиреотоксикоза [88, 97, 102, 133]. Однако ряд авторов считает, что после достижения максимальной поглощенной дозы в ЩЖ, которая формируется к 12 дню после РЙТ, блокирующее действие препаратов наоборот приводит к уменьшению скорости выведения I-131, что должно положительно сказываться на эффекте терапии [48]. Данная теория требует дальнейших исследований.

Имеет определенное распространение назначение тиреостатиков в неблокирующей дозировке в ранние сроки после РЙТ (на следующий день), а также в схеме «блокируй – замещай» в эти же сроки. Целью является смягчение проявлений симптомов смешанного тиреотоксикоза, а также попытка достижения эутиреоидного статуса после лечения. Однако оборотной стороной данных назначений является сохранение части клеток ЩЖ интактными для I-131, что приводит к увеличению риска рецидива заболевания. Применение тиреостатиков в ранние посттерапевтические сроки целесообразно у определенной категории пациентов. Это больные с тяжелой сопутствующей патологией, которым назначают антитиреоидные препараты минимум через 10 дней после введения I-131, но строго согласно клиническим проявлениям [46, 128].

Еще один препарат, обладающий антитиреоидным действием, является карбонат лития. По механизму действия он не влияет на сам синтез гормонов

ЩЖ, а блокирует переводение малоактивного Т4 в Т3 в периферическом кровотоке, и некоторые авторы предлагают проводить короткий курс с использованием данного препарата, снижая проявления тиреотоксикоза на фоне отмены тиреостатиков и постлучевой деструкции [48, 128]. Выявлена явная тенденция в потенцировании действия I-131 с помощью карбоната лития [21, 48, 67, 128]. Более значимый результат выявлен в группе пациентов, получавших карбонат лития на этапе подготовке к лечению, самой РЙТ и непродолжительный период времени после РЙТ, в общей сумме около 21 дня [21, 48].

Помимо тиреостатических препаратов в лечении БГ используются глюкокортикостероиды, например, при агранулоцитозе или при лечении сопутствующей ЭОП. Прием глюкокортикоидов приводит к уменьшению периода биологического полувыведения РФП, ввиду увеличения его клиренса почками. Это приводит к более быстрому выведению I-131 из организма, и меньшему периоду воздействия на тиреоциты, что следует учитывать при расчете активности радионуклида в пользу ее увеличения [88].

Помимо лекарственной терапии, одним из доказанных критериев, влияющих на исход РЙТ является значение объема ЩЖ.

Многие авторы считают, что объем ЩЖ более 40 мл, является предиктором рецидива при первой РЙТ [26, 48, 60, 141]. При проведении ретроспективного анализа результатов терапии БГ, P. Szumowski и соавт. выделили объем 50 мл в качестве предрасполагающего фактора неэффективности [125]. В то время как другие авторы при анализе исходов РЙТ БГ выявили, что объем ЩЖ более 60 мл практически всегда сопряжен с неудовлетворительным результатом при применении одного курса радиойодтерапии [52, 89, 96, 120]. При больших объемах ЩЖ возможно введение минимальной активности радиоактивного йода, с целью предупреждения опасности сдавления органов шеи, с обязательным планированием повторной РЙТ [128].

При расчете терапевтических активностей некоторые авторы основываются на допущении, что чем более сильно функционирует ЩЖ, тем интенсивнее она накапливает I-131, и поэтому вводимая активность нуклида должна быть снижена

[82, 107, 141, 144,]. Однако, при оценке результатов РЙТ, многие авторы отмечают, что повышенный захват РФП при диагностической сцинтиграфии не всегда коррелирует с суммарной очаговой дозой в ЩЖ после терапии, и часто отмечался у больных с неэффективным лечением [52, 111, 125]. В одном из исследований с применением логистического регрессионного анализа (при $p < 0,001$) показано, что снижение вводимой активности I-131 при высокой интенсивности накопления Tc-99m-пертехнетата является неблагоприятным прогностическим фактором эффективности терапии [82]. Описана теория, согласно которой высокая скорость захвата нуклида сопряжена с активным его выведением из организма, что сокращает время воздействия I-131. Данный факт необходимо учитывать при выборе активности, возможно, в пользу ее увеличения.

Как независимый фактор снижения эффективности РЙТ при БГ рассматривается высокий уровень свТ4 перед непосредственным введением I-131. Значительной концентрацией в данном случае являются значения свТ4 более 40 пмоль/л (более 2 норм) [46, 60, 79, 93, 98]. Исходя из целей лечения – достижение радикального облучения ЩЖ наряду с минимальной лучевой нагрузкой на другие ткани, исследователями рекомендуется стремиться проводить лечение в условиях субклинического тиреотоксикоза. В случае проведения терапии в условиях эутиреоза появляется необходимость в увеличении активности вводимого препарата. При вынужденном лечении в состоянии декомпенсации тиреотоксикоза необходимо снижать активность I-131 сообразно тяжести тиреотоксикоза и лабораторным изменениям. При концентрации свободных гормонов ЩЖ превышающих двукратную норму свТ4 и трехкратную норму свТ3 по данным некоторых авторов следует ограничить активность вводимого нуклида в диапазоне 200 – 250 МБк, так как нарастающий деструктивный тиреотоксикоз, на фоне уже имеющегося, может привести к тяжелому состоянию пациента [93, 98, 105, 128]. Однако конкретные поправочные коэффициенты для такого лечения требуют дальнейшего уточнения.

Также существуют сведения, что высокий уровень АТ к рТТГ также влияет на время воздействия радиоактивного йода, сокращая его эффективность [88, 100, 125, 127].

1.7.4.3. Осложнения радионуклидного лечения

К осложнениям, при использовании радионуклидной терапии, относят местные лучевые реакции. Накопления изотопов большей частью клеток ЩЖ может сопровождаться неприятными ощущениями, болью и жжением в области передней поверхности шеи и в горле, отеком мягких тканей шеи. Данные симптомы купируются приемом антигистаминных и противовоспалительных препаратов в течение недели, в некоторых случаях назначается препараты глюкокортикостероидов [48, 66, 122].

Другим осложнением может явиться воспаление слюнных желез – сиалоаденит, который при лечении БГ с помощью радиоактивного йода встречается до 4% случаев. Причиной является физиологическая возможность эпителия слюнных желез захватывать незначительное количество радиоактивного йода, обуславливая отечность и чувство дискомфорта. Симптоматическое лечение заключается в назначении противовоспалительных препаратов, курсом около одной недели, назначением антигистаминных средств, в крайне редких случаях требуется назначение антибиотикотерапии. Обязательным условием эффективности лечения сиалоаденита является осуществление дренажа слюнных канальцев. Для этого необходимо обильное слюноотделения жидкого секрета железы, что обеспечивается приемом обильного кислого питья, кислых конфет, цитрусовых. Последняя рекомендация используется для профилактики данного заболевания и, если пациент ее соблюдает, начиная со второго дня после введения РФП и в течение 3 – 4 недель, то это в большинстве случаев позволяет избежать данного осложнения [48, 66, 122].

Деструктивный тиреотоксикоз, развивающийся на фоне лечения, является не осложнением последнего, а его следствием. Наиболее часто пик его развития

приходиться на 2 – 4 неделю при использовании высокодозной РЙТ [40, 102, 118]. При тяжелой клинической картине после радионуклидного лечения необходимо проведение дифференциальной диагностики между тиреотоксикозом в результате деструкции тиреоидной ткани и собственно синтезом гормонов ЩЖ. Если тяжесть состояния пациента требует дополнительного назначения лекарственной терапии – она должна быть патогенетически обоснованной. Достаточно часто на этом этапе допускаются ошибки в сопроводительном лечении, так как нет четких, общедоступных данных о характере течения деструктивного тиреотоксикоза после I-131 [103].

Ухудшение тяжести проявлений тиреотоксикоза особенно значимыми могут быть со стороны сердечно-сосудистой системы, однако в большинстве случаев могут быть спрогнозированы, опираясь на анамнез, и приняты соответствующие меры – превентивное назначение или увеличение дозы β -блокаторов.

Описаны редкие случаи возникновения тиреотоксического криза после радиойодтерапии. В связи с этим, у пациентов с тяжелым тиреотоксикозом в анамнезе, а также при наличии факторов риска для развития данного осложнения, необходимо проведение предварительной тиреостатической терапии, с более коротким сроком отмены до 3 – 7 дней, и обязательное продолжение приема β -блокаторов, а при необходимости и глюкокортикоидов [8, 26, 72].

Приведенные литературные данные свидетельствуют, что несмотря на более чем 70-летнюю историю лечения БГ с помощью РЙТ, многие как клинические так и дозиметрические аспекты технологии не имеют достаточного научного обоснования, в частности, при назначении терапевтической активности используются заведомо упрощенные методы, как фиксированная активность, либо напротив громоздкие расчетные методики, которые все равно оставляют место субъективизму, чем во многом и обусловлено наличие рецидивов при этом методе лечения [29, 103].

Также, достаточно нерационально используются широкие возможности радионуклидного метода оценки функции ЩЖ, и, не смотря на существование расчетных методик количественного определения тиреоидного метаболизма, нет

конкретных рекомендаций по использованию результатов такого исследования для планирования РЙТ [107, 140].

Кроме того, отсутствуют четкие обоснованные рекомендации по подготовке больных к РЙТ с точки зрения создания оптимального гормонального фона перед радионуклидным лечением. Результатом этого является сохраняющаяся проблема лечения деструктивного тиреоидита [52, 103, 120].

Упомянутые в литературе аргументы в пользу выбора той или иной активности не обосновываются с позиции соотнесения пользы и вреда при проведении радикальной радиойодтерапии у пациентов с болезнью Грейвса. Перечисленные обстоятельства определили постановку цели данного исследования – повышение эффективности радионуклидного лечения у пациентов с болезнью Грейвса.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика групп больных

В исследование были включены данные 252 пациентов с верифицированным диагнозом ДТЗ, находившиеся на лечении с 2011 по 2015 года в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении Российской Научный Центр Рентгенорадиологии (ФГБУ РНЦРР) Минздрава России. 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 МБк до 499 МБк. Во вторую группу вошли 75 исследуемых, получивших РЙТ лечебными активностями в диапазоне от 500 МБк до 699 МБк. Третья группа представлена 121 пациентом, которым проводилась высокодозная РЙТ в диапазоне от 700 МБк до 1000 МБк.

Диагноз БГ был верифицирован на основании клинической картины, гормональных маркеров тиреотоксикоза, подтвержден данными сцинтиграфии ЩЖ и лабораторными показателями титра АТ к рецепторам ТТГ.

Возраст пациентов на момент выявления заболевания варьировал от 13 до 80 лет, что в среднем составило $38,9 \pm 13,2$ лет. Распределение больных по данному критерию представлено на рисунке 1.

Вследствие имеющихся данных о влиянии возраста манифестации заболевания на характер его течения и успешность радионуклидного лечения, для оценки зависимости данного критерия на исход радиойодтерапии пациенты были разделены по возрасту с шагом в 10 лет. В рассматриваемой выборке наиболее частый возраст манифестации БГ соответствует промежутку от 21 до 35 лет.

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

В исследуемой выборке только у 35 пациентов (13,9%) былотягощенный семейный анамнез по аутоиммунным заболеваниям ЩЖ.

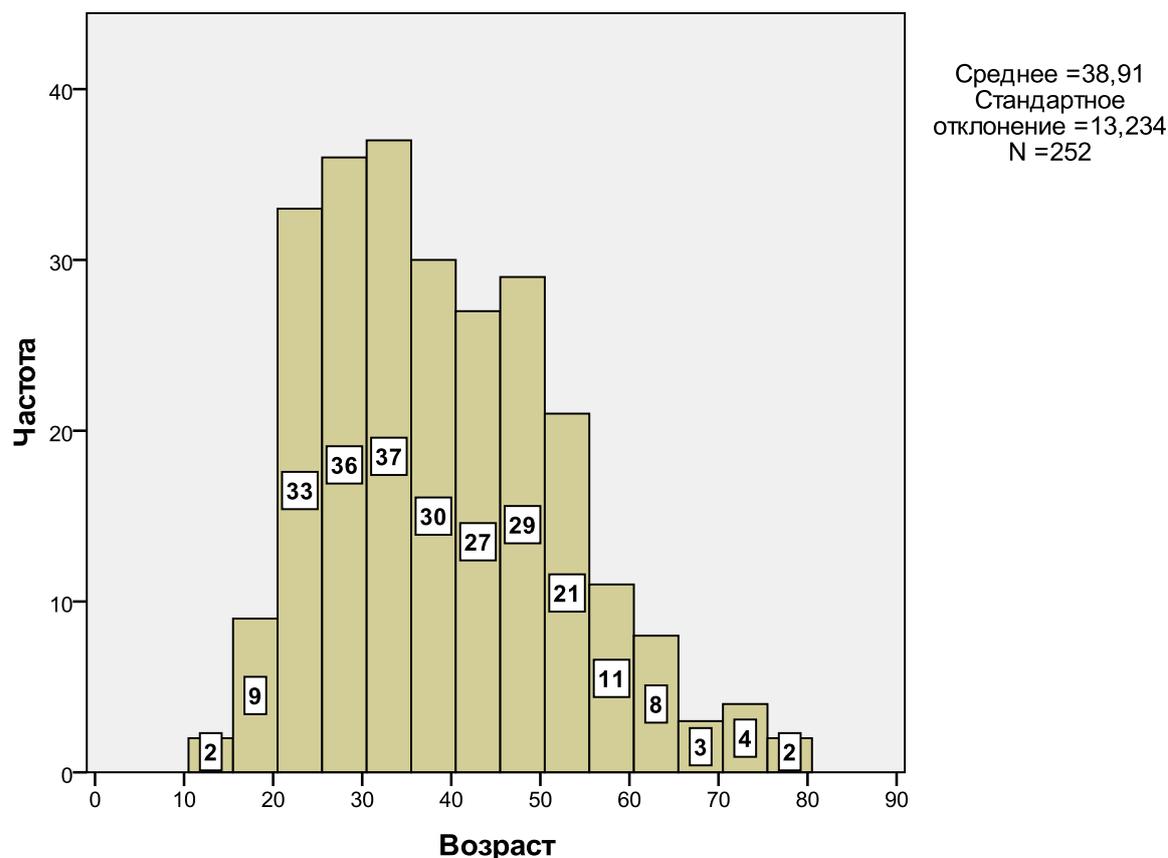


Рисунок 1. Распределение больных по возрасту выявления болезни Грейвса

2.2. Методы исследования

2.2.1. Сбор анамнеза и общий осмотр

В день госпитализации непосредственно перед РЙТ у всех пациентов были проведены: сбор анамнеза и жалоб, физикальное обследование. Особое внимание уделялось выявлению симптомов обострения БГ на фоне отмены тиреостатической терапии: тахикардии, нарушения ритма сердца, нестабильность артериального давления, проявления нарушений нервной системы, увеличение степени активности ЭОП. Эти данные учитывались при планировании корректирующей лекарственной терапии после введения радиоактивного йода.

Также на основании представленной пациентами документации были оценены: манифестация и длительность течения заболевания, продолжительность тиреостатической терапии и объем оперативного лечения, если оно проводилось.

У большинства пациентов (98,8%) 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 лечения. В связи с категорическим отказом как от консервативного, так и от хирургического лечения у 1,2% исследуемых радиойодтерапия была выбрана в качестве первой линии лечения.

2.2.2. Лабораторная диагностика

У всех пациентов за 1 – 3 дня до РЙТ оценивался тиреоидологический гормональный статус методом иммунорадиометрического анализа. К моменту проведения данного исследования продолжительность отмены тиреостатических препаратов составляла 10 – 14 дней, с целью выведения метаболитов этих лекарственных средств и прекращения их блокирующего действия на клетки ЩЖ. После введения радиоактивного I-131 повторно замерялся уровень ТТГ, свободного Т3 и свободного Т4 через 3 и 6 недель, далее через 3 и 6 месяцев после радионуклидного лечения для своевременной оценки результатов терапии, затем каждые 3 месяца при необходимости.

С целью измерения концентрации ТТГ в сыворотке крови использовались наборы TSH [I^{125}] IRMA KIT фирмы Beckman Coulter, производства США. Аналитическая чувствительность метода составляла 0,04 мкМЕ/мл; функциональная – 0,141 мкМЕ/мл; рекомендованный диапазон нормальных значений: 0,4 мкМЕ/мл – 4,0 мкМЕ/мл, диапазон определений от значения аналитической чувствительности до значения наивысшей калибровочной пробы: от 0,04 до приблизительно 50 мкМЕ/мл, калиброван по международному стандарту.

Физиологическое влияние на организм оказывают только свободные фракции тиреоидных гормонов [23, 57]. Для определения уровней свТ4 и свТ3 в сыворотке крови использовались наборы TSH [I^{125}] IRMA КИТ фирмы Beckman Coulter, производства США. Референсные значения для показателей уровней свТ4 и свТ3 являются 11,5 – 23,0 пмоль/л и 2,5 – 5,8 пмоль/л соответственно.

2.2.3. Ультразвуковое исследование мягких тканей шеи

Ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей шеи проводилось всем пациентам в ФГБУ РНЦРР Минздрава России в режиме серой шкалы с использованием линейного датчика с частотой 7,5 – 10 МГц.

Для достижения наилучшей визуализации ЩЖ больной ложился на кушетку на спину, подкладывая под лопатки и нижнюю часть шеи подушку, что обеспечивало переразгибание шейного отдела позвоночника. При сонографии ЩЖ оценивались: гомогенность эхоструктуры ее долей и перешейка, наличие фокальных изменений и узловых образований, кровотоков, рассчитывался объем ткани ЩЖ. Суммарный объем ЩЖ вычислялся по формуле, утвержденной ВОЗ: объем ЩЖ = [(длина × ширина × толщина) правой доли + (длина × ширина × толщина) левой доли] × 0,479 (коэффициент эллипсоидности).

Критериями отбора в настоящее исследование было отсутствие данных о наличии узловых образований в паренхиме ЩЖ. Фокальные изменения в ткани ЩЖ - неоднородность эхоструктуры, умеренно пониженная эхогенность или очаговое ее снижение – не являлись исключаящими факторами, так как представляют собой ультразвуковые характеристики БГ. Кроме того, объем тиреоидной ткани не должен был превышать 60,0 мл. Указанная верхняя граница объема ЩЖ выбрана с учетом данных исследований, согласно которым превышение этого показателя является предиктором рецидива БГ после первой РЙТ [14, 52, 89, 96, 120].

2.2.4. Сцинтиграфия щитовидной железы с Tc-99m-пертехнетатом

С целью определения характера фиксации и интенсивности накопления радиоактивной метки в ткани ЩЖ, всем пациентам после двухнедельной отмены тиреостатических препаратов и диеты с низким содержанием йода проводилась тиреосцинтиграфия (ТСГ) с Tc-99m-пертехнетатом. Исследования выполнялись 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.

Вначале пациенту внутривенно вводился РФП Tc-99m-пертехнетат активностью 74 МБк. Выполнение статического снимка проводилось через 15 – 20 минут после введения радиометки. Пациент принимал положение лежа на спине с запрокинутой головой, детектор гамма-камеры устанавливался над передней поверхностью шеи, визуализировались все отделы шеи и передне-верхние отделы средостения. Сканирование завершалось при регистрации детектором 200 000 импульсов от исследуемой области.

На втором этапе, при фиксированном положении детектора, и движении паллеты с пациентом под ним со скоростью 12 см/мин, проводилось исследование в режиме «все тело». После завершения записи осуществлялся анализ полученных изображений. Оценивались вертикальные и горизонтальные размеры засветки от каждой из долей ЩЖ, а также гомогенность распределения РФП в ее паренхиме, рассчитывался индекс захвата Tc-99m-пертехнетата тканью ЩЖ в процентах от счета над всем телом (Рисунок 2).

Эффективная доза в результате проведения ТСГ составляла 0,45 мЗв. Нормальным считали диапазон интенсивности накопления радиоактивной метки от 2 до 4 % от счета над всем телом [47]. У пациентов изучаемой выборки захват варьировал от 2,6 до 55,5% от счета над всем телом.

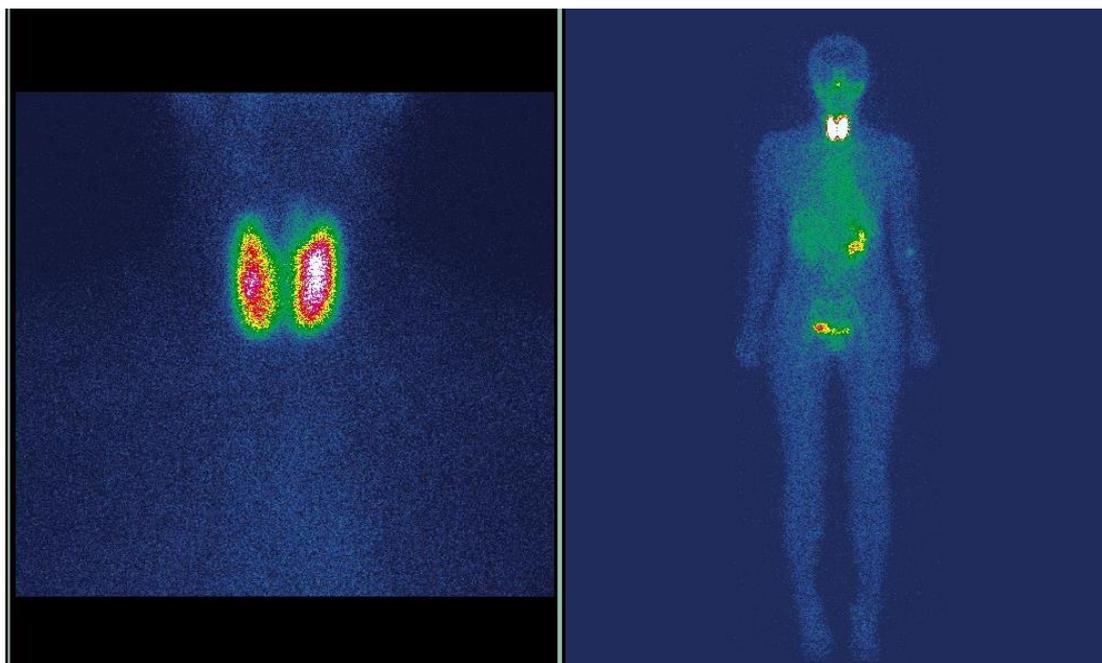


Рисунок 2. Тиреосцинтиграфия с ^{99m}Tc -пертехнетатом

2.3. Предшествующее лечение БГ перед РЙТ в исследуемой выборке

2.3.1 Хирургическое лечение

До включения в исследование, в различных лечебных учреждениях РФ, хирургическое вмешательство по поводу ДТЗ было проведено 21 пациенту из 252, что составило 8,3 % от всей изучаемой выборки. Согласно выписным эпикризам, выполнялось два основных вида операции: субтотальная резекция ЩЖ (15 случаев) и гемитиреоидэктомия (6 случаев). Послеоперационных осложнений у данных пациентов не наблюдалось, однако в срок от полугода до семи лет у больных был зарегистрирован рецидив БГ.

2.3.2. Тиреостатическая терапия

В исследуемой выборке медикаментозную терапию проходили 249 человек (98,8%), включая всех пациентов с хирургическим лечением в анамнезе. Все больные получали препараты тионамидового ряда. Тиамазол (Тирозол,

Мерказолил) в качестве тиреостатического лекарственного средства был назначен 242 пациентам (96%), в то время как пропилтиоуроцил (ПТУ) только 7 больным (2,8%). Среди 19 исследуемых, получавших препараты тиамазола, у четырех человек выявлена непереносимость терапии, которая характеризовалась в одном случае стойкой аллергической реакцией (0,4%) и лейкопенией – в трех остальных (1,2%), 15 больных с выявленным рецидивом тиреотоксикоза при отмене тиамазола были переведены на терапию препаратами пропилтиоуроцила. У всех пациентов, включенных в данное исследование, консервативная терапия не достигла желаемого результата.

2.3.3. Радиойодтерапия

Всем 252 пациентам радионуклидное лечение было выполнено впервые.

В качестве подготовки к РЙТ за две недели до лечения пациентам проводилась отмена тиреостатической терапии и диета, предполагавшая полное исключение из рациона питания продуктов, богатых йодом, а также лекарственных средств, содержащих его. В случае применения у пациентов схемы лечения «блокируй – замещай» за четыре недели до радионуклидного лечения больные прекращали прием тиреоидных гормонов (L-тироксин, Эутирокс) с одновременным снижением дозы тиреостатика до поддерживающей.

При необходимости проведения рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контраста, пациент уведомлялся, что ближайшая РЙТ может быть проведена не ранее, чем через 3 – 4 месяца после них. Последнее было связано с конкурентным блокирующим действием контрастного вещества на рецепторы ЩЖ.

2.3.3.1 Методика проведения радиойодтерапии

После сбора анамнестических данных, осмотра больного и аккумуляции информации, необходимой для проведения РЙТ, пациент

полностью переодевался в одноразовую одежду и обувь, проходил в «активную палату».

С целью купирования раздражающего действия РЙТ на верхние отделы желудочно-кишечного тракта и уменьшения всасывания РФП в желудке за 30 минут до проведения процедуры всем пациентам рекомендовалось принять антацидный препарат в жидкой форме в количестве одной дозы (15 мл). Далее пациента вызывали в специализированное освинцованное помещение, где он принимал *per os* водный раствор NaI-131 назначенной активности, после этого больной переводился на «закрытый» режим пребывания в стационаре.

Всасывание радиоактивного йода происходит в тонком кишечнике в течение 2 часов после приема *per os*. Основной путь выведения РФП – через почки, однако остатки радиоактивного йода, не всосавшиеся в кровоток, выводятся через кишечник. Находясь в «активной» палате, пациент принимал около 1,5 литров жидкости в сутки, получал необходимую ему сопроводительную терапию, а также слабительные препараты с целью профилактики запоров.

Дозиметрическое исследование проводилось на третьи сутки после РЙТ, с опорожненным кишечником и мочевым пузырем, также было рекомендовано принятие душа с целью снижения радиационного фона от тела.

При необходимости пациент находился в «активной» палате и в последующие дни, пока не достигал безопасных для окружающих показателей радиоактивного излучения. Больных выводили из «закрытого» режима при снижении мощности излучения от тела менее 20 мкЗв/час на расстоянии 1 метра, согласно Нормам Радиационной Безопасности от 99/2009 (НРБ-99/2009).

2.3.3.2 Оценка эффективности терапии

Отдаленные результаты лечения (6 месяцев и более после РЙТ) удалось проследить в 100% случаев: они изучены с помощью амбулаторного обследования. Длительность наблюдения для всей выборки пациентов варьировала от 12 до 66 месяцев, и составила в среднем 46 месяцев (стандартное

отклонение 20 месяцев). Эффективность РЙТ оценивалась спустя 6 месяцев после проведенного лечения и характеризовалась двумя возможными результатами: 1) ремиссия заболевания в случае наступления гипотиреоза, требующего заместительной гормональной терапии препаратами L – тироксина; 2) рецидив БГ при любых иных исходах терапии: транзиторный гипотиреоз, эутиреоз, сохранение тиреотоксикоза.

2.4. Методы статистического анализа

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.

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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД РЙТ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Согласно поставленным задачам исследования проведен анализ результатов радионуклидной терапии в каждой группе пациентов и влияние различных факторов на благоприятный исход лечения. Динамическое наблюдение за больными осуществлялось в периоде от 12 до 66 месяцев, что в среднем составило 46 ± 20 месяцев.

Критерием эффективности терапии в данном исследовании считалось достижение гипотиреоза [46]. Сохранение тиреотоксикоза, в том числе субклинического, рецидив заболевания или эутиреоз после лечения рассматривались как неудовлетворительный результат терапии.

3.1. Анализ результатов обследования и лечения пациентов 1 группы, проходивших радиойодтерапию с применением низких терапевтических активностей

Рассмотрены 56 больных, из которых 44 женщины (78,6%) и 12 мужчин (21,4%). Данным пациентам радионуклидное лечение проводилось с применением терапевтических активностей в диапазоне от 180 до 499 МБк и его эффективность в 1 группе составила 55,4% (31 человек).

Возраст исследуемых варьировал от 25 до 76 лет и составил в среднем $51,5 \pm 23,5$ лет.

Длительность течения заболевания до проведения РЙТ находилась в диапазоне от 1 года до 40 лет и в среднем составляла $3,1 \pm 21,1$ год.

Для большинства пациентов радионуклидное лечение проводилось в качестве второй и третьей линии терапии.

В мировой литературе есть данные указывающие, что предварительное применение пропилтиоуроцила (пропицил) на этапе консервативного лечения имеет более высокий риск неблагоприятных исходов РЙТ [3,5,19,44,96]. Поэтому

в зависимости от предшествующей тиреостатической терапии пациенты были рассмотрены отдельно, как представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение пациентов 1 группы в зависимости от используемого препарата при консервативном лечении перед РЙТ

	Кол-во пациентов (n = 56)
Без предварительной терапии	2
Тиамазол как единственный тиреостатический препарат	45
Пропилтиоурцил как единственный тиреостатический препарат	3
Замена тиамазола на пропилтиоурцил после рецидива заболевания	4
Аллергия на тиамазол с переводом на пропилтиоурцил	1
Аллергия на тиамазол с последующим проведением плазмафереза	1

В исследуемой группе консервативная терапия проводилась у 54 пациентов (96,4%). Как представлено в таблице 2, большая часть из них принимала тиамазол в качестве тиреостатического препарата. На фоне его приема у двоих развилась побочная реакция в виде лейкопении, в результате чего один больной переведен на пропилтиоурцил, а второму, в связи с тяжелым соматическим состоянием и высоким показателем уровня свТ4, проводился курс плазмафереза в течение 5 дней с последующей радиоiodтерапией.

У четырех пациентов (7,1%) препараты пропилтиоурцила назначены при выявлении рецидива тиреотоксикоза после отмены тиамазола. Только трое больных получали пропилтиоурцил в качестве единственного тиреостатического лекарственного средства. Малая численность этих пациентов связана с тем, что на сегодняшний день в России в основном применяется тиамазол из-за исторически сложившейся особенности лечения в нашей стране и большей его доступности в аптечной сети [57].

В 1 группе представлены 5 человек (8,9%), которым до включения в исследование помимо консервативной терапии, проводилось оперативное лечение

по поводу БГ в объеме субтотальной тиреоидэктомии. Один пациент хирургическое вмешательство перенес дважды с промежутком в 19 лет.

Для двух больных (3,6%) РЙТ была выбрана в качестве первой линии терапии. Это было связано с категорическим отказом от консервативного и хирургического лечения.

Обязательным этапом подготовки к радионуклидной терапии являлась отмена лекарственных средств, блокирующих синтез гормонов ЩЖ – срок которой определялся индивидуально.

Прекращение приема тиреостатической терапии в большинстве случаев осуществлялась за 10 – 14 дней до радионуклидного лечения. Исключение составили три пациента с тяжелым тиреотоксикозом в анамнезе, которым отмена препаратов осуществлялась за 7 дней.

Один из пациентов, с выявленной побочной реакцией на тиамазол в виде лейкопении, имел тяжелую сопутствующую сердечно-сосудистую и неврологическую патологию, поэтому после отмены препарата с целью снижения высокой концентрации свТ4, проведен курс плазмафереза в течение 5 дней с последующим радионуклидным лечением.

Среди больных, получающих консервативную терапию тиамазолом, четыре человека проходили лечение по схеме «блокируй – замещай». Отмена L – тироксина у них проводилась за 4 недели до РЙТ с одновременным снижением дозы тиреостатика по поддерживающей – 5 мг. Прекращение приема препарата, блокирующего тиреоциты, осуществлялось за 14 дней до введения радиоактивного йода.

Анализ результатов радионуклидного лечения в зависимости от предшествующей терапии представлен в таблице 3.

Представленные в таблице 3 результаты показывают, что в данной группе пациентов прием тиамазола был сопряжен с недостоверно большим количеством неблагоприятных исходов, чем терапия пропилтиоурацилом. Это объясняется малочисленной выборкой пациентов, которые проходили консервативное лечение с применением пропицила и статистически незначимо.

Таблица 3. Эффективность РЙТ в зависимости от предварительного тиреостатического лечения

	Кол-во пациентов (n=56)	Эффективно, (n)	Эффективно, %
Без предварительной терапии	2	2	100%
Тиамазол	46	12	26,1%
Пропилтиоурцил	8	6	75%

3.1.1. Результаты УЗИ мягких тканей шеи перед РЙТ и их значение в прогнозе эффективности лечения у пациентов 1 группы

Ультрасонографическое исследование для оценки объема ЩЖ выполнялось всем пациентам перед терапией. Критерием исключения являлись значения, превышающие 60 мл, так как по результатам многих исследований данный объем изначально сопряжен с высоким риском неэффективного лечения [52, 89, 96, 120].

Для более детального анализа влияния анатомического размера ЩЖ на результат радионуклидной терапии, значения объема органа были разбиты на интервалы с равным числом наблюдений (по 42 пациента в каждом для всей выборки в исследовании) и разными границами диапазона. Распределение больных первой группы по данному критерию представлено в таблице 4.

Таблица 4. Объем щитовидной железы перед РЙТ у пациентов 1 группы

Границы интервалов объема ЩЖ, мл	Кол-во пациентов (n=56)
3,8 – 13,2 мл	11
13,3 – 18 мл	8
18,1 – 22,6 мл	10
22,7 – 28 мл	7
28,1 – 37 мл	8
37,1 – 60 мл	12

В исследуемой группе у 64,3% пациентов визуализировался объем ЩЖ до 28 мл включительно. Превышение анатомических показателей более нормы (18 мл для женщин и 25 мл для мужчин) в большинстве случаев, сопряжено с косметическими дефектами, что способствует более раннему обращению больных за медицинской помощью для решения данной проблемы, однако проявления и степень тяжести тиреотоксикоза не зависят от объема органа, что и объясняет такое распределение больных в группе.

Проведен анализ влияния объема ЩЖ перед РЙТ на результат терапии. Полученные данные представлены на рисунке 3.

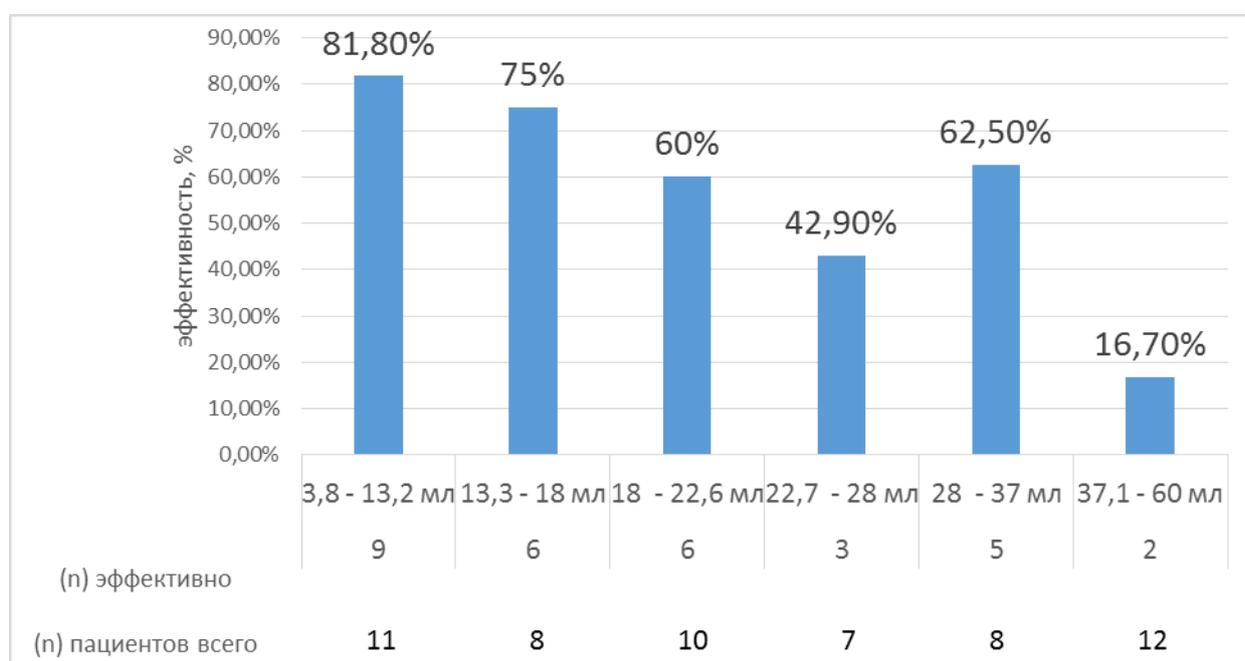


Рисунок 3. Эффективность РЙТ в 1 группе в зависимости от объема ЩЖ перед лечением

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 12,329$; ст.св = 5; $p = 0,05$) различия в успехе лечения пациентов первой группы с разным объемом ЩЖ статистически значимы.

Коэффициент корреляции Пирсона ($r = -0,417$ при $\text{знч}(2\text{-сторон}) = 0,001$) показал наличие тесной отрицательной статистически значимой линейной связи между значением объема ЩЖ и успешностью терапии. Графически распределение представлено на рисунке 4.

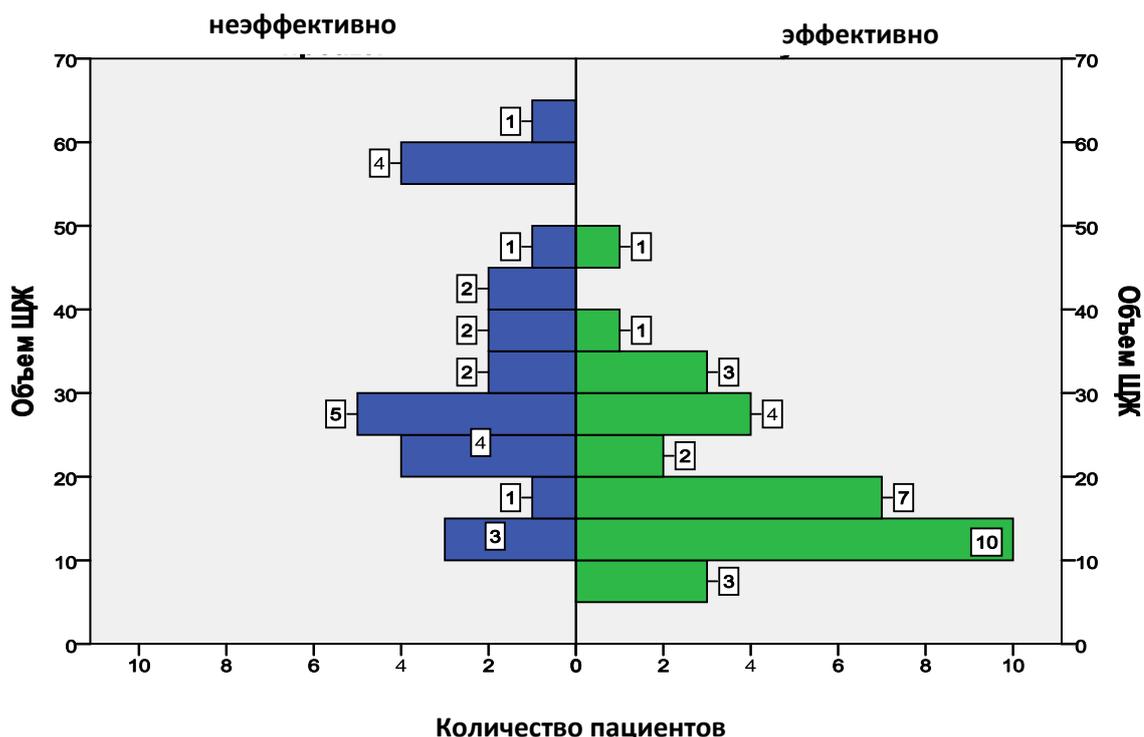


Рисунок 4. Гистограмма распределения объема щитовидной железы в зависимости от эффективности терапии у пациентов 1 группы

Представленные на рисунке 3 и 4 данные наглядно демонстрируют, что стабильно высокая эффективность РЙТ отмечается у пациентов со значениями объема ЩЖ до 22,6 мл включительно. С увеличением этого показателя количество благоприятных исходов резко падает.

3.1.2. Результаты скинтиграфии с Тс-99-пертехнетатом перед РЙТ и ее влияние на результат лечения в 1 группе

С целью определения функциональной активности ткани ЩЖ всем пациентам в срок от 1 – 4 дней до лечения выполнялась тиреоскintiграфия (ТСГ) с Тс-99m-пертехнетатом. Проводилась оценка интенсивности накопления РФП, рассчитываемого в процентах от счета над всем телом. Значения варьировали от 4,2 до 54,9%.

Для более детального анализа влияния данного критерия на эффективность РЙТ шаг распределения выбран следующим образом: норма, которая составляет от 2 до 4%, далее каждые 4%, то есть удвоение нормы. Пациенты со значением ТСГ, превышающими 20% были объединены. Большая часть этих пациентов имела показатели свободных гормонов ЩЖ, превышающих верхнюю границу нормы, 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. Распределение в группе по данному критерию представлено в таблице 5.

Таблица 5. Показатели тиреосцинтиграфии перед РЙТ у пациентов 1 группы

Значения, %	Абсолютное кол-во пациентов (n=56)	Соотношение в группе, %
2,0 – 4,0	0	-
4,1 – 8,0	8	14,3
8,1 – 12,0	17	30,3
12,1 – 16,0	10	17,9
16,1 – 20,0	5	8,9
20,1 и более	16	28,6

Исходя из представленных данных, обращает на себя внимание отсутствие в группе пациентов с показателями сцинтиграфии в пределах нормы. Это говорит о повышенной активности железы у всех больных перед лечением, что связано с тщательным отбором на этапе подготовки к РЙТ. Четырем пациентам, у которых на фоне 14 дней отмены тиамазола сохранялись нормальные показатели гормонов ЩЖ и захвата Тс-99m-пертехнетата при ТСГ, радионуклидное лечение было отложено. У этих больных контроль ТТГ, свТ3 и свТ4 производился каждые 5 – 7 дней и после выявления лабораторных показателей тиреотоксикоза была проведена РЙТ. В итоге, у троих пациентов сроки лечения были отодвинуты на 2 недели, у одного – на 3 недели от предполагаемой даты.

Проведен анализ влияния показателей ТСГ на результат лечения. Данные представлены в рисунке 5 и 6.

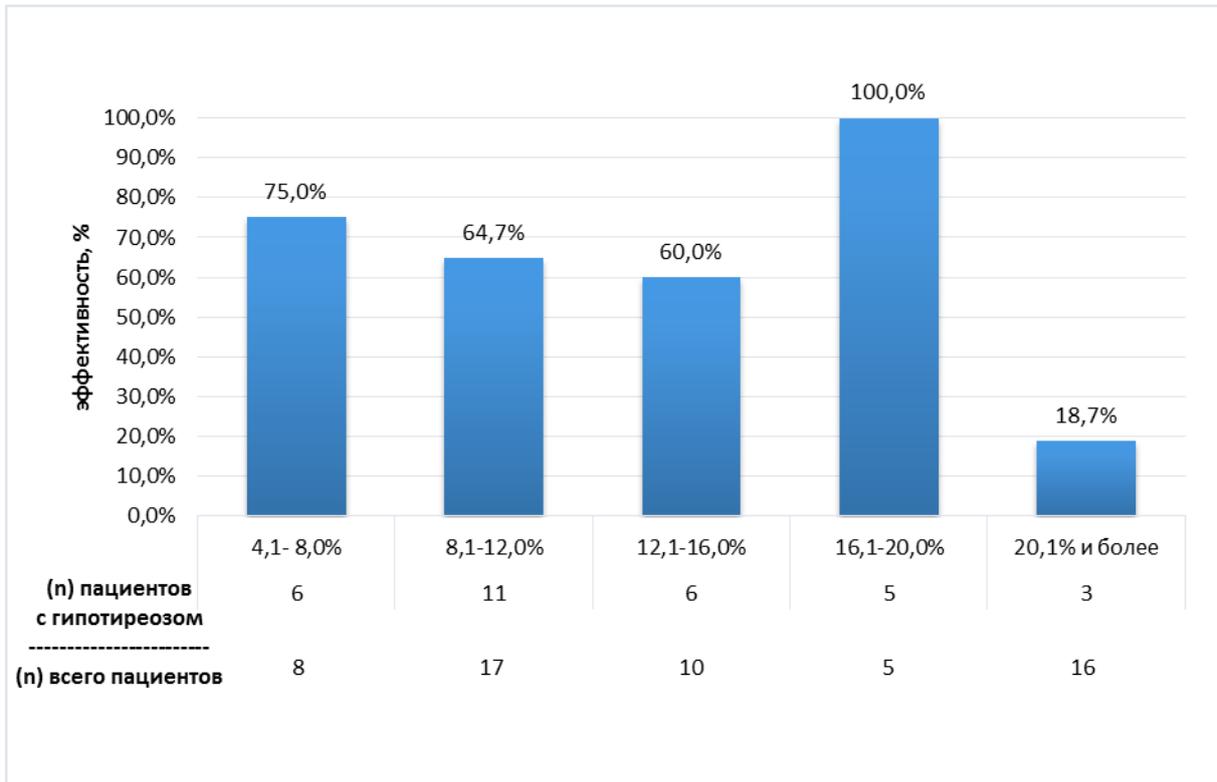


Рисунок 5. Частота благоприятных исходов РИТ в 1 группе при различных диапазонах значений интенсивности захвата Тс-99m-пертехнетата перед лечением

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 14,646$; ст.св = 4; $p=0,05$) различия в успехе лечения между пациентами первой группы с разными диапазонами значений сцинтиграфии статистически значимы.

Коэффициент корреляции Пирсона ($r = -0,352$ при знч. (2-сторон) = 0,008) показал наличие средней статистически значимой отрицательной связи между диапазонами значений сцинтиграфии и успехом лечения.

Данные рисунка 5 и 6 отражают, что радионуклидное лечение пациентов первой группы, проведенное на фоне гиперактивности ЩЖ по данным ТСГ, оказалось эффективным при значениях захвата Тс-99m-пертехнетата до 5 норм включительно. При превышении этих значений частота благоприятных исходов терапии значительно снижается и растет неопределенность результатов.

Существуют разногласия в тактике коррекции вводимой активности радиоактивного йода при повышенных значениях захвата РФП. Однако высокие

различные показатели, в том числе на эффективность и осложнения РЙТ. В тоже самое время, методика расчета активности с использованием планарных изображений не учитывает объем органа, а только его размеры. Это может объяснить отсутствие однозначной зависимости эффективности терапии от степени захвата радиоактивной метки.

С целью объединения информативности значений УЗИ и сцинтиграфии определена удельная активность в ЩЖ у каждого пациента. Для этого проведен расчет соотношения захвата радиоактивной метки к единице объема тиреоидной ткани.

Для возможности оценки влияния данного критерия на исход лечения значения удельной активности были разбиты на диапазоны с равным числом наблюдений (по 50 наблюдений в каждом для всех пациентов исследования) и разными границами интервалов. Распределение по данному критерию в первой группе представлено в таблице 6.

Таблица 6. Удельная активность РФП перед РЙТ в 1 группе

Границы интервала удельной активности	Количество пациентов (n=56)
0,05 – 0,34 %/мл	9
0,34 – 0,52 %/мл	16
0,52 – 0,71 %/мл	11
0,72 – 1 %/мл	8
1,1 – 2,68 %/мл	12

Результаты эффективности терапии были сопоставлены со значениями удельной активности и представлены на рисунке 7.

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 7,164$; ст.св = 4; $p=0,05$) различия в успехе лечения между пациентами первой группы с разными значениями удельной активности статистически незначимы.

Коэффициент корреляции Пирсона ($r = 0,055$ при знч. (2-сторон) = 0,69) оказался ничтожно малым и статистически незначимым, что свидетельствует об отсутствии линейной связи между удельной активностью и эффективностью терапии пациентов 1 группы, что графически продемонстрировано на рисунке 8.

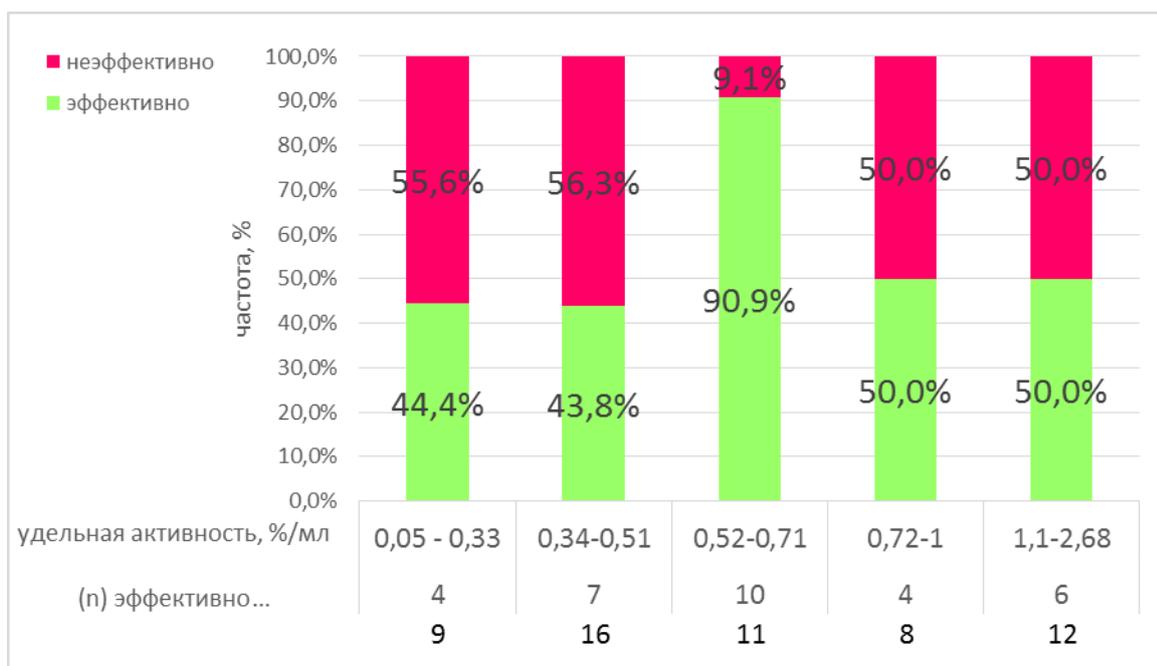


Рисунок 7. Эффективность РИТ у пациентов 1 группы с различным диапазоном удельной активности нуклида перед лечением

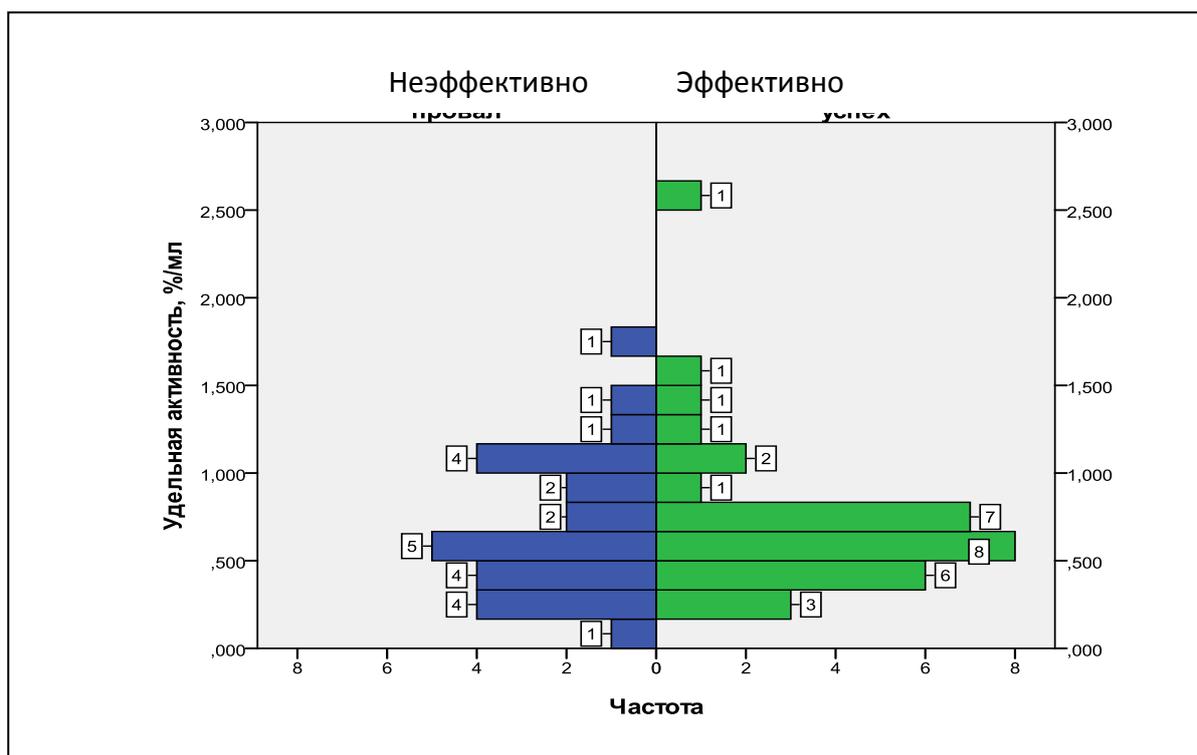


Рисунок 8. Гистограмма распределения удельной активности пациентов первой группы в зависимости от результатов терапии

Тем не менее, на основе результатов, проиллюстрированных на рисунках 7 и 8 можно сделать вывод, что наиболее эффективным оказалось лечение пациентов с удельной активностью в интервале от 0,52 до 0,71 %/мл. Наиболее вероятно это связано с большим накоплением радиоактивного йода в ткани органа при проведении терапии.

Высказана гипотеза, что проведение лечения у пациентов с большей удельной активностью нуклида может быть сопряжено с повышением его эффективности. Частота благоприятных исходов терапии у пациентов 1 группы со значениями от 0 до 0,52%/мл и более 0,71 %/мл были ниже и сопоставимы между собой. Анализ полученных результатов подкрепляет теорию о сокращении времени воздействия радиоактивного йода у пациентов с высоким метаболизмом в клетках ЩЖ, что в свою очередь свидетельствует в пользу увеличения вводимой активности у данной категории больных.

3.1.4. Лабораторные показатели гормонального фона перед РЙТ и их влияние на эффективность лечения у пациентов 1 группы

Одной из целей исследования было определение диапазона концентрации тиреоидных гормонов, наиболее благоприятного для положительного результата терапии. Так как разброс лабораторных показателей, отражающих активность синтеза гормонов ЩЖ, находился в большом интервале, в зависимости от уровня ТТГ пациенты были разделены на 3 части. Больные со значениями, соответствовавшими гипотиреозу (ТТГ более 4,0 мкМЕ/мл), эутиреозу (0,4 – 4,0 мкМЕ/мл) и тиреотоксикозу (ТТГ менее 0,4 мкМЕ/мл).

В связи с тем, что показатели ТТГ отражают различную степень функционирования ЩЖ, мы разбили нормальное значение на 2 интервала в зависимости от того, к какой границе нормы они были ближе: от 0,4 до 2,0 мкМЕ/мл и от 2,1 до 4,0 мкМЕ/мл и проанализировали их отдельно.

По той же причине, среди пациентов с супрессивными показателями ТТГ, в зависимости от уровня свободных тиреоидных гормонов, были выделены 3

интервала. Рассмотрены отдельно больные с нормальным уровнем свободных Т3 и Т4; с повышением фракции свТ4 и/или свТ3 в диапазоне до 2 норм включительно, а также пациенты с превышением двукратного порога нормальных значений свободных гормонов ЩЖ. Распределение пациентов по данному критерию представлено в таблице 7.

Таблица 7. Показатели гормонального профиля перед РЙТ у пациентов 1 группы

Значение	Кол-во пациентов (n=56)	Кол-во пациентов, %.
ТТГ \geq 4,1 мкМЕ/мл	3	5,4
ТТГ 2,1 – 4,0 мкМЕ/мл	2	3,6
ТТГ 0,4 – 2,0 мкМЕ/мл	12	21,4
ТТГ <0,4 мкМЕ/мл; (свТ4, свТ3) – норма	12	21,4
ТТГ <0,4 мкМЕ/мл; (свТ4 и/или свТ3) больше верхней границы нормы, но до 2 норм включительно	18	32,1
ТТГ <0,4 мкМЕ/мл; (свТ4 и/или свТ3) превышает двукратную норму	9	16,1

Большинству исследуемых первой группы лечение проведено при супрессивных показателях ТТГ. У 9 пациентов уровень свободных гормонов ЩЖ превышал двукратный порог нормальных значений. Один из них имел показатель ТТГ – 0,6 мкМЕ/мл (норма 0,4 – 4,0 мкМЕ/мл), однако он также был отнесен к этому интервалу в связи с наличием свободного тироксина, равного 58,7 пмоль/л (норма 9,0 – 23,0 пмоль/л). Эти 9 пациентов имели клинические проявления тиреотоксикоза средней степени тяжести и тяжелого течения. Во избежание утяжеления соматического состояния данных больных, изначально планируемая терапевтическая активность в 600 – 700 МБк была снижена и составила от 300 до 400 МБк.

Число пациентов, находящихся в состоянии эутиреоза перед радионуклидным лечением, включало 14 человек (25%).

Только трое больных (5,4%) при проведении терапии находились в состоянии гипотиреоза, со значениями ТТГ от 10,3 до 19,8 мкМЕ/мл, при нормальных показателях свободных гормонов ЩЖ. Однако показатели ТСГ перед лечением у всех троих соответствовали гиперфункции, что позволило провести РЙТ.

Вышеизложенные данные подтверждают, что несмотря на то, что в большинстве случаев значение уровня ТТГ является высокоинформативным показателем, при длительной некорректной терапии тиреотоксикоза гипофиз может стать менее чувствительным и неадекватно реагировать на изменение активности ткани ЩЖ [28]. В связи с этим, при проведении радионуклидного лечения необходимо учитывать показатели ТТГ, свободных гормонов ЩЖ и данных сцинтиграфии для оценки функционирования тиреоидной ткани.

Проанализирована зависимость положительных исходов РЙТ в первой группе от различных диапазонов лабораторных показателей. Результаты представлены на рисунке 9.

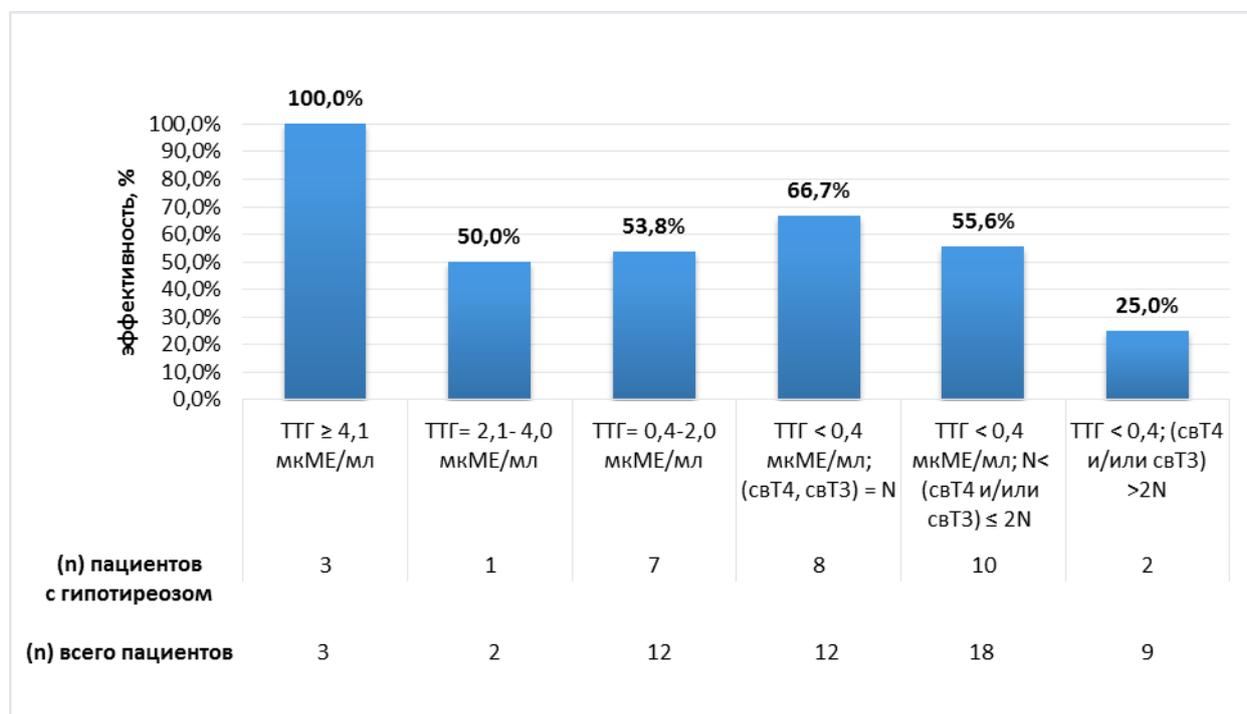


Рисунок 9. Эффективность РЙТ в первой группе в зависимости от концентрации тиреоидных гормонов перед лечением

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 7,105$; ст.св = 5; $p = 0,05$) различия в успехе лечения пациентов первой группы в зависимости от диапазона гормонального статистически незначимы ($p < 0,05$). Коэффициент сопряженности (Contingency Coefficient = 0,336 при знч. (2-сторон) = 0,213) оказался статистически незначимым, что говорит об отсутствии однозначной связанности между диапазонами гормонального фона и успешностью терапии пациентов первой группы, что продемонстрировано на рисунке 10.

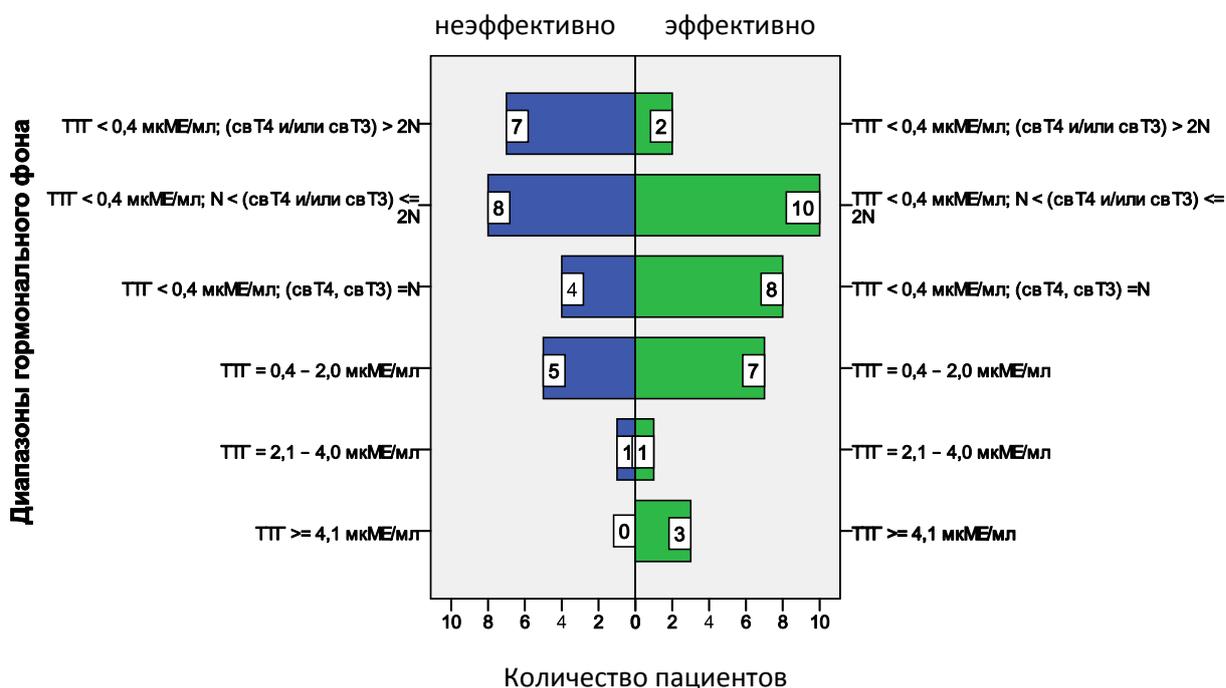


Рисунок 10. Результаты РИТ в 1 группе в зависимости от концентрации тиреоидных гормонов перед лечением

На основе результатов, представленных на рисунке 9 и 10, можно сделать вывод, что наиболее успешным оказалось лечение пациентов в диапазоне гормонального фона со значениями ТТГ < 0,4 при нормальных показателях свободных фракций Т3 и Т4.

Проведение радионуклидного лечения в исследуемой группе было наименее результативно у больных со значениями свободных тиреоидных гормонов, превышающих двукратную норму. Часть пациентов с данным диапазоном концентрации свТ3 и/ил свТ4 попали в 1 группу в связи со снижением им

запланированной терапевтической активности во избежание утяжеления соматического состояния. С этой же целью – смягчение симптомов деструктивного тиреотоксикоза – в ранние посттерапевтические сроки у этих больных применялись глюкокортикостероиды, которые ускоряют клиренс радиоактивного йода почками и уменьшают его время воздействия на ЩЖ [43].

3.1.5. Осложнения РЙТ в ранний посттерапевтический период у пациентов первой группы

Из описанных в литературе осложнений мы сталкивались с весьма незначительными, в виде отечности передней поверхности шеи и слюнных желез, тошноты. Таких опасных реакций как тиреотоксический криз и компрессионный синдром в данном исследовании отмечено не было.

Во избежание возможных реакций, пациентам назначалась сопроводительная терапия для их профилактики.

За 30 минут до перорального введения раствора радиоактивного йода, больные принимали жидкую форму препаратов антацидного ряда (15 мл). Также всем пациентам с первого дня, на срок до 3 – 4 дней, назначались антигистаминные препараты. Группа лекарственных средств, относящихся к противовоспалительному ряду, превентивно применялась у больных со значительным объемом ЩЖ, превышающим 40 мл и функциональной активностью по данным ТСГ более 20%. Пациентам, с клиническими проявлениями тяжелого тиреотоксикоза после лечения, а также больным при ухудшении состояния и возникновении жалоб на отек передней поверхности шеи, чувство удушья и/или при ярко выраженном проявлении сиалоаденита на фоне превентивной терапии, назначались препараты глюкокортикостероидов (преднизолон).

У исследуемых с нарушениями ритма сердца или с развитием тахикардии более 100 ударов в минуту на фоне декомпенсации тиреотоксикоза, была продолжена или назначена терапия препаратами группы β -блокаторов.

В таблице 8 представлено распределение выявленных осложнений РЙТ в 1 группе пациентов.

У большинства пациентов (76,8%) не наблюдались местные лучевые реакции после РЙТ в ранние посттерапевтические сроки. Сиалоаденит и отечность передней поверхности шеи наблюдались с одинаковой частотой, что составило по 8,9%. Сочетание этих реакций отмечено у одного больного (1,8%). Тошнота на фоне приема водного раствора радиоактивного йода наблюдалась у двоих исследуемых (3,6%).

Таблица 8. Местные осложнения после РЙТ в 1 группе

	Кол-во пациентов (n=56)
Осложнения не выявлены	43
Отечность слюнных желез	5
Отечность передней поверхности шеи	5
Тошнота	2
Сочетание отека слюнных желез и отечности передней поверхности шеи	1

3.2. Анализ результатов обследования и лечения пациентов 2 группы, проходивших радиойодтерапию с применением средних терапевтических активностей

Вторая группа включала 75 пациентов и была представлена 59 женщинами (78,7%) и 12 мужчинами (21,4%). Радионуклидное лечение проводилось с использованием средних активностей радиоактивного йода в диапазоне от 500 до 699 МБк. Количество благоприятных исходов терапии возросло по сравнению с 1 группой, и составило 56 пациентов (74,7%), в то время как у 19 человек (25,3%) не был достигнут желаемый результат.

Возраст больных перед РЙТ варьировал от 22 до 83 лет, в среднем $31,2 \pm 25,8$ лет.

Длительность периода с момента установления диагноза до проведения радионуклидного лечения составила от 1 до 32 лет, что в среднем составило $\pm 7,4$ года.

Так как в существующих публикациях имеются данные о различном влиянии применяемых тиреостатических лекарственных средств при консервативной терапии на исход радионуклидного лечения, то исследуемые пациенты были рассмотрены отдельно в зависимости от используемого препарата. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9. Распределение пациентов 2 группы в зависимости от проводимой тиреостатической терапии до радионуклидного лечения

	Кол-во пациентов (n=75)
Без тиреостатической терапии	0
Тиамазол	61
Пропилтиоурозил	4
Замена тиамазола на пропилтиоурозил после рецидива заболевания	8
Аллергия на тиамазол с переводом на пропилтиоурозил	2

Все пациенты второй группы на первом этапе лечения получали консервативную терапию. Самым часто используемым препаратом был тиамазол, который применялся у 61 больного (в 81,3% случаев). У двоих исследуемых (2,7%) на фоне его приема выявились побочные эффекты в виде лейкопении, что повлекло за собой смену лекарственного средства на пропилтиоурозил. Антитиреоидная терапия пропицилом из-за рецидива тиреотоксикоза после отмены тиамазола была назначена у 8 человек (10,7%). В качестве единственного тиреостатического средства пропилтиоурозил использовался у четырех человек (5,3%), что объясняется исторически сложившимися особенностями лечения БГ в России [78].

Вследствие неэффективности консервативной терапии, 5 больных были оперированы. Согласно выписным эпикризам, у двоих исследуемых проведено хирургическое вмешательство в объеме гемитиреоидэктомии, троим выполнена

субтотальная тиреоидэктомия. Однако в срок от 2 до 7 лет у данных пациентов зарегистрирован рецидив заболевания.

Подготовка к радиойодтерапии во второй группе производилась так же, как и у пациентов первой группы. Прекращение приема тиреостатической терапии осуществлялась с учетом индивидуальных особенностей.

В большинстве случаев отмена тиреостатиков осуществлялась в срок 14 дней до РЙТ. Исключение составили 6 пациентов с осложнениями тиреотоксикоза со стороны сердечно-сосудистой системы, которые прекратили прием блокирующих ЩЖ лекарственных средств за 7 дней до радионуклидного лечения.

Троим больным, получавшим тиреостатическое лечение по схеме «блокируй – замещай», завершение приема L – тироксина осуществлено за 4 недели до РЙТ с одновременным снижением дозы тиамазола до поддерживающей, и отменой последнего за 2 недели до введения терапевтической активности. Доза тиреостатического препарата на момент прекращения его приема составляла 5 мг.

Проведена оценка эффективности терапии радиоактивным йодом в зависимости от использования тиреостатических препаратов на этапе консервативного лечения. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10. Эффективность РЙТ во 2 группе в зависимости от используемого тиреостатического препарата

	Кол-во пациентов (n=75)	Эффективно, (n)	Эффективно, %
Без предварительной терапии	0	0	0
Тиамазол	61	47	75,8%
Пропилтиоуроцил	14	9	64,3%

Как следует из данных таблицы, при использовании пропилтиоуроцила в качестве тиреостатического препарата, наблюдалось недостоверно большее количество неблагоприятных исходов. Однако этот факт не имеет

прогностической ценности, вследствие несопоставимости количества пациентов по данному критерию в исследовании.

3.2.1. Результаты УЗИ мягких тканей шеи перед РЙТ во 2 группе и влияние данного критерия на исход лечения

Ультрасонография тиреоидной ткани перед лечением выполнена всем пациентам второй группы. Больные рассмотрены по значению объема так же, как и в первой группе. Распределение по данному критерию представлено в таблице 11.

Таблица 11. Объем тиреоидной ткани перед РЙТ у пациентов 2 группы

Объем, мл	Кол-во пациентов (n=75)
3,8 – 13,2 мл	9
13,3 – 18 мл	14
18,1 – 22,6 мл	12
22,7 – 28,0 мл	13
28,1 – 37,0 мл	14
37,1 мл – 60 мл	13

Согласно данным, представленным в таблице, у большинства исследуемых, по той же причине, что и у пациентов 1 группы, регистрировался объем ЩЖ до 30 мл включительно. Результат влияния данного параметра на эффективность терапии продемонстрирован на рисунке 11.

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 6,946$; ст.св = 5; $p=0,05$) различия в успехе лечения пациентов второй группы с разным объемом ЩЖ статистически незначимы. Для оценки корреляции эффективности терапии от исходных размеров органа была построена двусторонняя гистограмма, представленная на рисунке 12.

Коэффициент корреляции Пирсона ($r = -0,219$ при знч. (2-сторон) = 0,059) показал отсутствие статистически значимой линейной связи между объемом ЩЖ и успешностью терапии для пациентов второй группы.

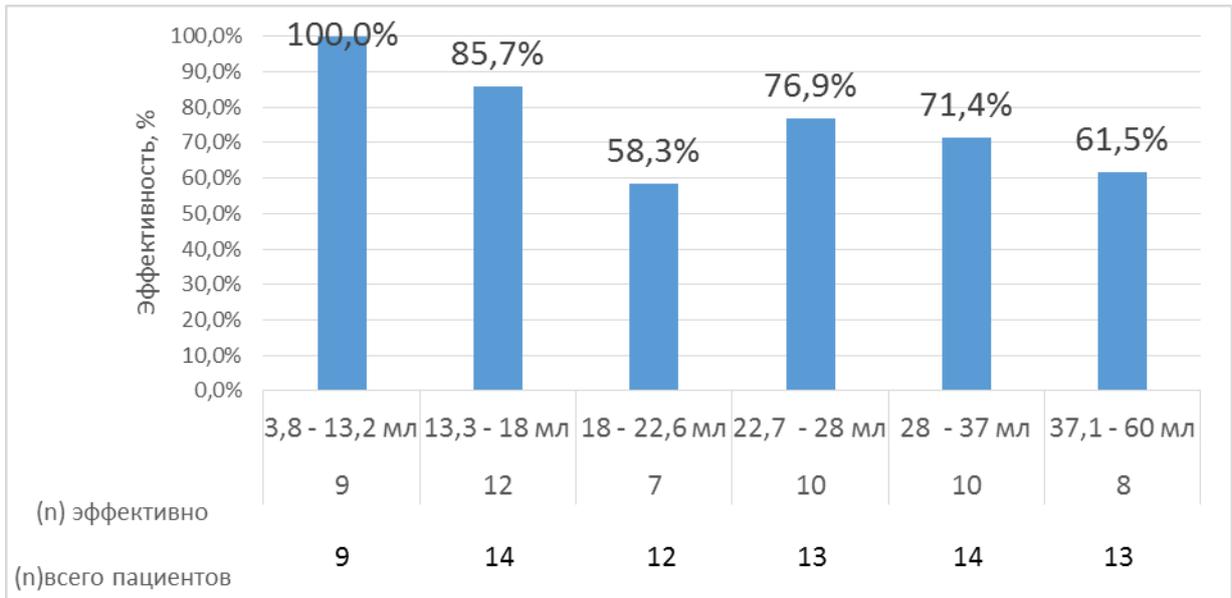


Рисунок 11. Эффективность РИТ в зависимости от исходного объема щитовидной железы у пациентов 2 группы

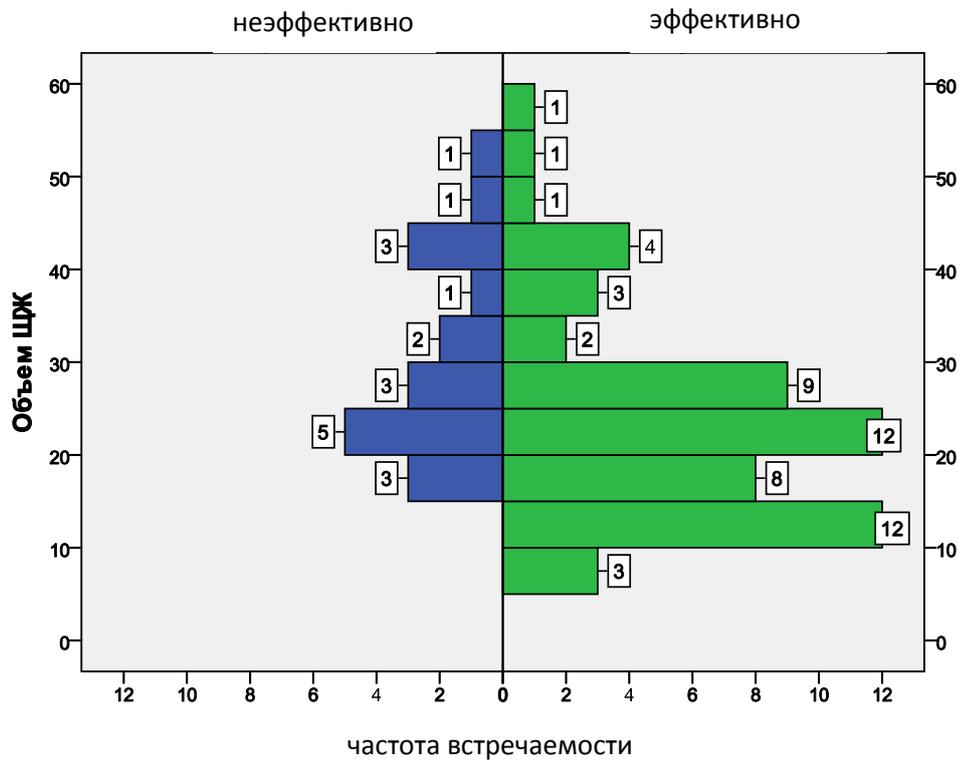


Рисунок 12. Гистограмма распределения объема ЩЖ в зависимости от частоты благоприятных исходов терапии у пациентов 2 группы

Согласно данным, представленным на рисунке 12, наиболее успешным во 2 группе оказалось лечение у пациентов с объемом ЩЖ до 30 мл включительно, при увеличении данного показателя, эффективность терапии снижалась.

3.2.2. Результаты сцинтиграфии с Tc-99m-пертехнетатом перед РЙТ и влияние данного критерия на эффективность лечения у пациентов 2 группы

Всем пациентам исследуемой группы в срок от 1 до 4 дней перед радионуклидным лечением была проведена ТСГ для определения функциональной активности ЩЖ. Для оценки влияния данного показателя на исход лечения, больные были разделены также, как группа с применением низких активностей. Распределение представлено в таблице 12.

Таблица 12. Показатели тиреосцинтиграфии перед РЙТ у пациентов 2 группы

Значения, %	Абсолютное кол-во пациентов (n=75)
2,0 – 4,0	4
4,1 – 8,0	10
8,1 – 12,0	14
12,1 – 16,0	12
16,1 – 20,0	12
20,1 и более	23

Из результатов, приведенных в таблице, следует что у 71 исследуемого из группы (96,7%) регистрировалась повышенная активность ткани ЩЖ перед лечением. Пациенты с интенсивностью накопления РФП, превышающую пятикратную норму, составили самую большую часть. Значения ТСГ у этих больных колебались в диапазоне от 20,1% до 44,1% от счета над всем телом.

Также в группе представлены четыре пациента, особенностью анамнеза которых было быстрое наступление декомпенсации тиреотоксикоза при отмене или снижении дозы тиреостатиков. Полноценная отмена препаратов, блокирующих тиреоциты, произведена за 2 недели до терапии и соблюдены рекомендации по низкоiodной диете. Так как более длительный период без

приема тиреостатических лекарственных средств мог спровоцировать резкую декомпенсацию тиреотоксикоза и утяжеление соматического состояния, это послужило основанием для возможности проведения лечения, не смотря на показатели захвата радиоактивной метки в пределах референсных значений (3,8 % у всех), а также широкий диапазон разброса значений ТТГ (от 0,2 до 53 мкМЕ/мл).

Анализ влияния захвата радиоактивной метки перед лечением на эффективность радионуклидной терапии во 2 группе представлен на рисунке 13.

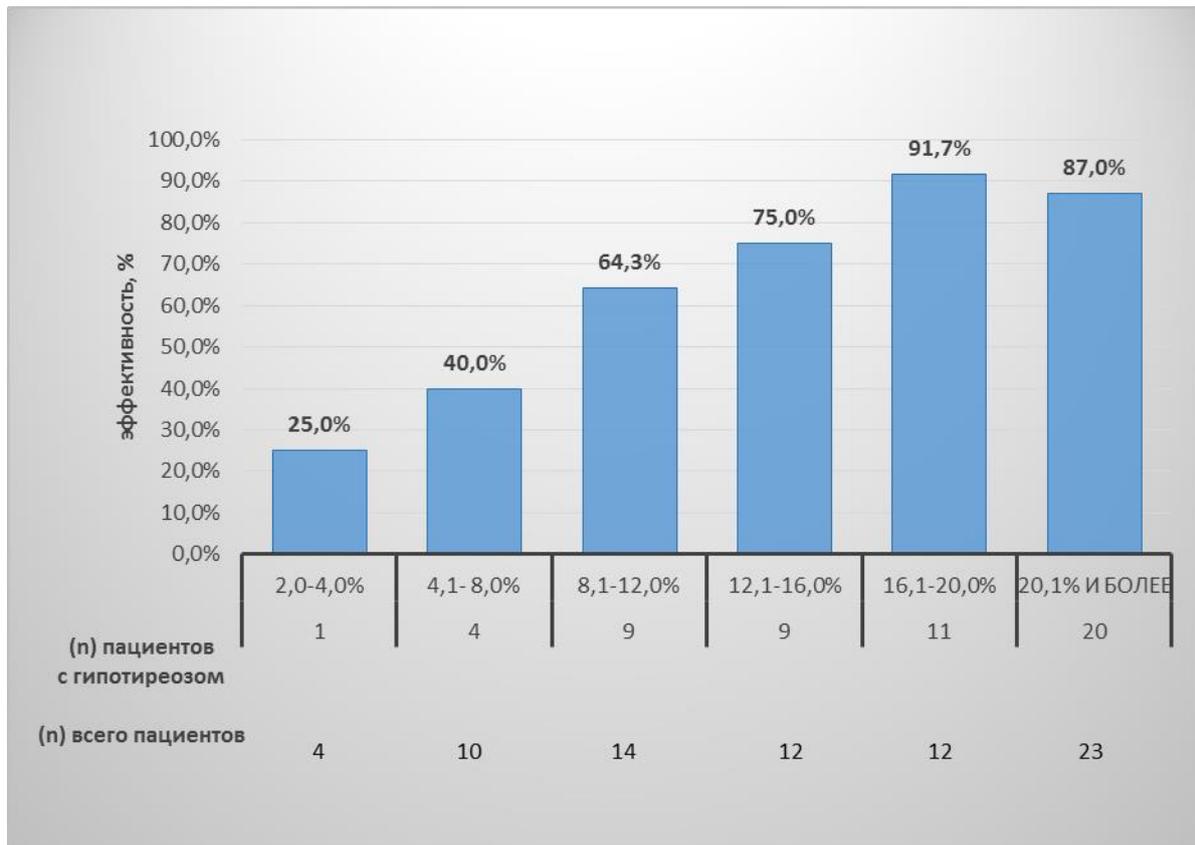


Рисунок 13. Результаты РИТ во 2 группе в зависимости от захвата радиоактивной метки перед лечением

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 17,871$; ст.св = 5; $p=0,05$) различия в успехе лечения между пациентами второй группы с разными диапазонами показателей сцинтиграфии статистически значимы.

Коэффициент корреляции Пирсона ($r = 0,422$ при знч. (2-сторон) = 0,001) показал наличие средней положительной статистически значимой связи между

значением захвата радиоактивной метки и успехом лечения, что иллюстрирует рисунок 14.

Таким образом, анализ эффективности терапии в зависимости от данного критерия выявил, что увеличение захвата радиоактивной метки при ТСГ сопряжено с увеличением количества благоприятных исходов. Наилучшие результаты достигнуты в диапазоне показателей сцинтиграфии от 16,1 до 20,0 % от счета над всем телом.

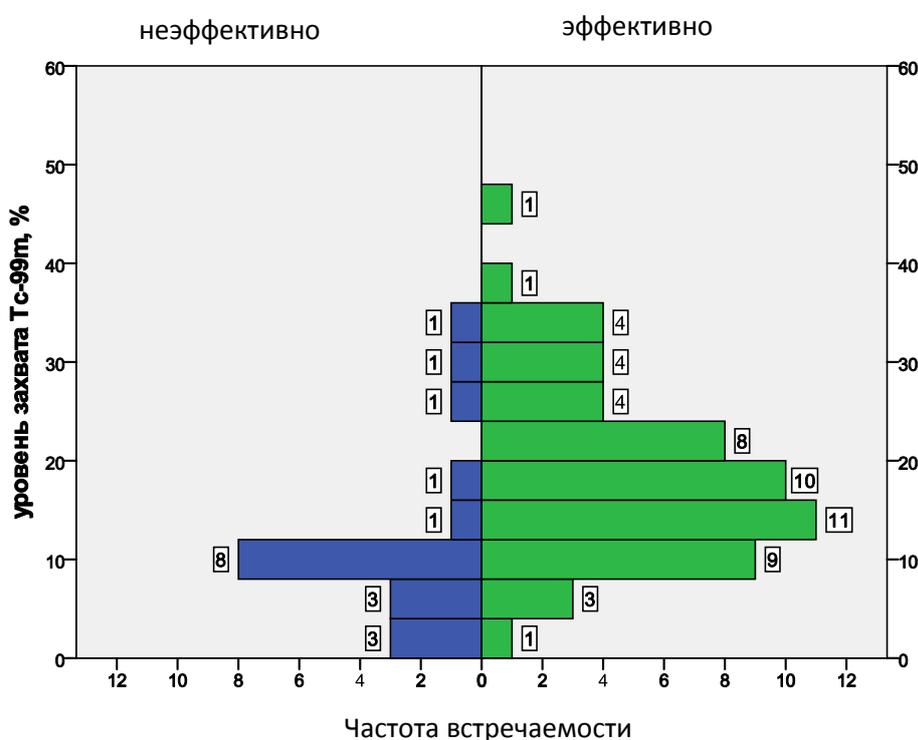


Рисунок 14. Гистограмма распределения абсолютных значений уровня захвата Tc-99m-пертехнетата в зависимости от результатов радионуклидной терапии для пациентов 2 группы

Среди пациентов, проходивших РЙТ при нормальных показателях ТСГ, успешной она была только у одного больного с супрессивным значением ТТГ. Это свидетельствует в пользу того, что проведение лечения при сочетании референсных показателей захвата радиоактивной метки Tc-99m-пертехнетата с нормальным или повышенным уровнем тиреотропина не целесообразно.

3.2.3. Удельная активность Тс-99m-пертехнетата перед РЙТ у пациентов 2 группы и зависимость эффективности лечения от данного критерия

С целью объединения информативности планарных сцинтиграфических и ультразвуковых исследований ЩЖ перед РЙТ, всем пациентам проведен расчет соотношения интенсивности накопления радиоактивной метки к единице объема тиреоидной ткани. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13. Соотношение интенсивности захвата Тс-99m-пертехнетата на единицу объема ЩЖ у пациентов во второй группе.

Границы интервала удельной активности	Количество пациентов (n = 75)
0,05 – 0,33 %/мл	12
0,34 – 0,51 %/мл	13
0,52 – 0,71 %/мл	18
0,72 – 1,0 %/мл	15
1,1 – 2,68 %/мл	17

Влияние данного критерия на исход РЙТ во 2 группе продемонстрирован на рисунке 15.

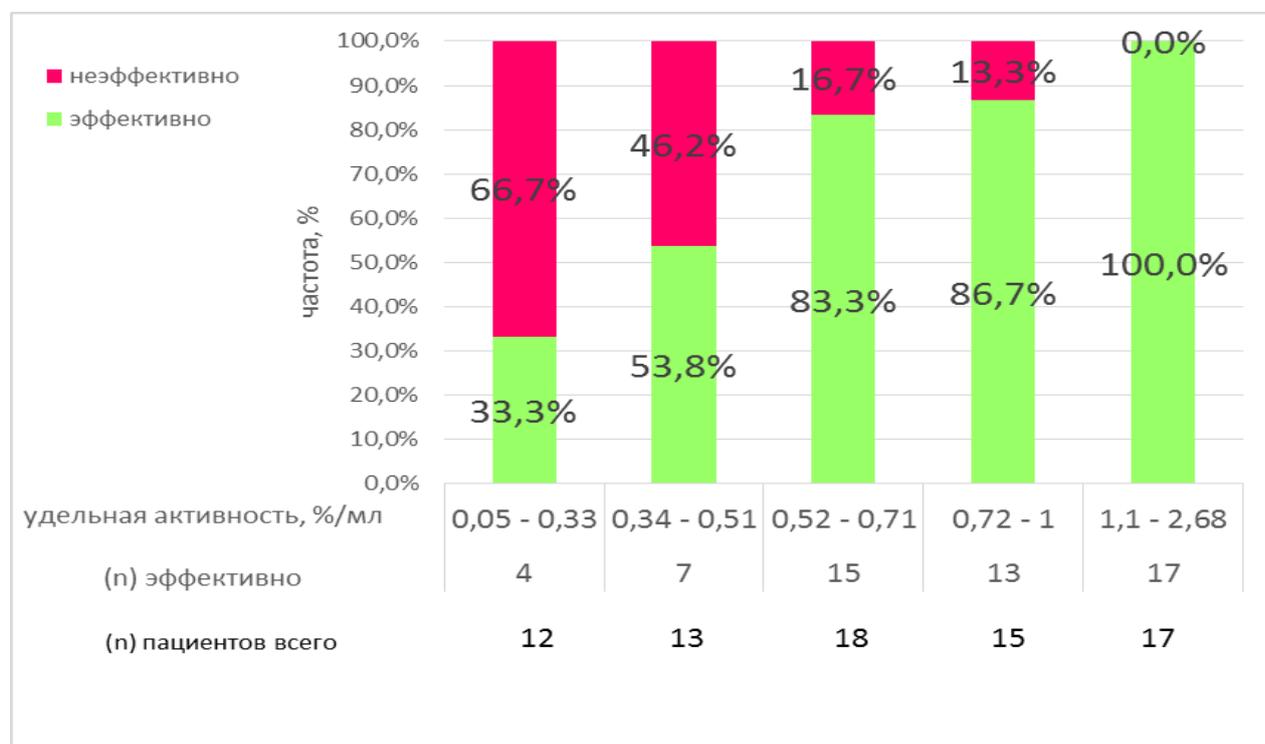


Рисунок 15. Зависимость эффективности РЙТ во второй группе от значений удельной активности перед лечением

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 21,442$; ст.св = 4; $p=0,05$) различия в успехе лечения между пациентами второй группы с разными значениями удельной активности статистически значимы и велики.

Для выявления корреляционной зависимости была построена гистограмма, как представлено на рисунке 16.

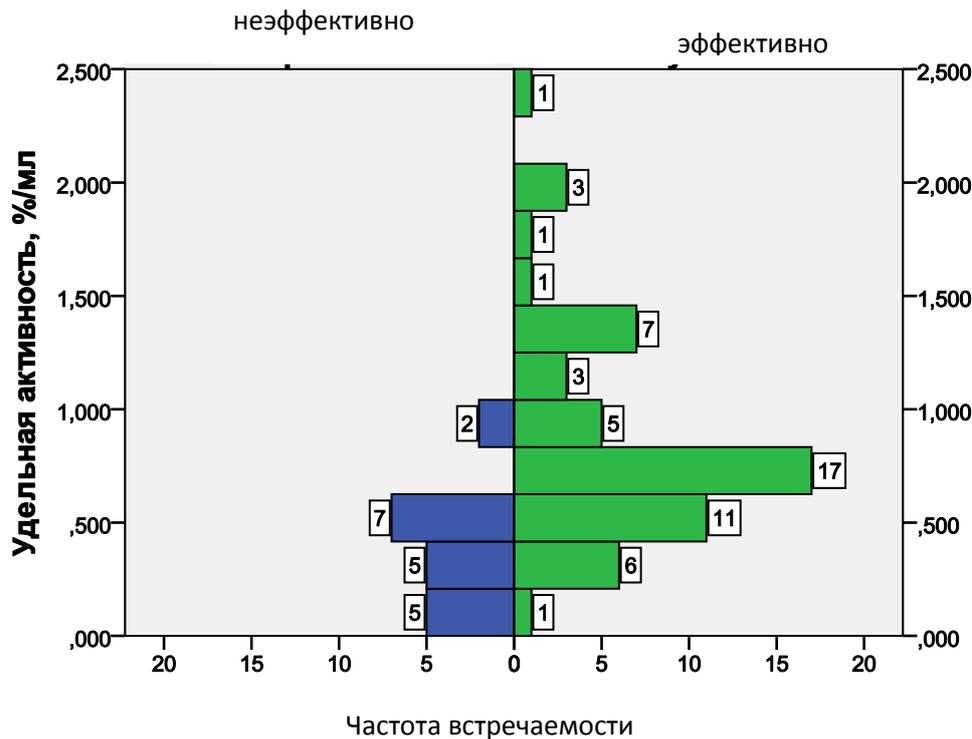


Рисунок 16. Гистограмма распределения удельной активности пациентов 2 группы в зависимости от частоты благоприятных исходов терапии

Коэффициент корреляции Пирсона ($r = 0,513$ при знч. (2-сторон) = 0,001) показал наличие тесной положительной статистически значимой связи между удельной активностью и успешностью терапии.

На основе результатов, представленных на рисунке 15 и 16, можно сделать вывод, что наиболее эффективным оказалось лечение пациентов в диапазоне удельной активностью от 0,52 %/мл и выше.

Соотношение пациентов в диапазоне удельной активности от 0,72 и выше между пациентами первой и второй групп сопоставимо, однако эффективность терапии у больных во второй группе значительно выше. Вероятно, это связано с

применением более высоких терапевтических активностей и большей концентрации радиоактивного йода при проведении лечения, что подтверждает ранее высказанную гипотезу об уменьшении частоты неэффективного лечения с повышением значения удельной активности.

3.2.4. Лабораторные показатели гормонального фона перед РЙТ во второй группе и их влияние на эффективность лечения

Распределение пациентов 2 группы по значению уровня ТТГ и свободных гормонов ЩЖ было проведено аналогично группе с низкими активностями терапевтического нуклида, результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14. Показатели гормонального фона перед РЙТ у второй группы пациентов.

Значение	Кол-во пациентов (n=75)	Кол-во пациентов, %.
ТТГ $\geq 4,1$ мкМЕ/мл	4	5,3
ТТГ 2,1 – 4,0 мкМЕ/мл	4	5,3
ТТГ 0,4 – 2,0 мкМЕ/мл	13	17,3
ТТГ $<0,4$ мкМЕ/мл; (свТ4, свТ3) – норма	23	30,7
ТТГ $<0,4$ мкМЕ/мл; (свТ4 и/или свТ3) больше верхней границы нормы, но до 2 норм включительно	28	37,4
ТТГ $<0,4$ мкМЕ/мл; (свТ4 и/или свТ3) превышает двукратную норму	3	4

Большинство пациентов проходили терапию радиоактивным йодом при супрессивных значениях ТТГ, что составило 56 больных (72%), из них только трое (4 %) – в условиях повышенного уровня свободных тиреоидных гормонов больше двукратной нормы.

Также в группе было четыре человека (5,3%), которым РЙТ была проведена в условиях повышенного значения ТТГ, который варьировал от 13,5 до 53 мкМЕ/мл.

У одного из этих пациентов, с большим объемом ЩЖ (52 мл) - что является фактором риска тяжелого деструктивного тиреотоксикоза, высокий уровень ТТГ – 53 мкМЕ/мл был расценен как «запаздывание» реакции гипофиза на резкие колебания свободных тиреоидных гормонов на этапе консервативной терапии. Проведенное лечение не дало результатов – через 6 недель выявлен рецидив тиреотоксикоза. Ретроспективно оценивая данную ситуацию, можно говорить о том, что не был учтен низкий удельный захват радиоактивной метки по данным расчетной методики.

У троих пациентов с гипотиреозом, при значении объема ЩЖ и показателей уровня свободных тиреоидных гормонов в пределах нормальных значений, по данным сцинтиграфии зафиксирована повышенная активность. Сочетание факта высокого уровня ТТГ и гиперфункции железы при исследовании с Тс-99m-пертехнетатом также может свидетельствовать об отсутствии адекватной реакции гипофиза в виде снижения ТТГ при повышении активности железы, которое наблюдается при длительном некорректном лечении тиреотоксикоза [28].

Проведен анализ эффективности радионуклидного лечения в зависимости от различных диапазонов лабораторных показателей перед РЙТ у пациентов второй группы. Результаты представлены на рисунке 17.

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона (Хи-квадрат = 2,426; ст.св = 5; $p=0,05$) различия в успехе лечения пациентов второй группы в зависимости от диапазона гормонального фона статистически незначимы.

Для оценки корреляции эффективности терапии от показателей гормонального фона построена двусторонняя гистограмма, представленная на рисунке 18.

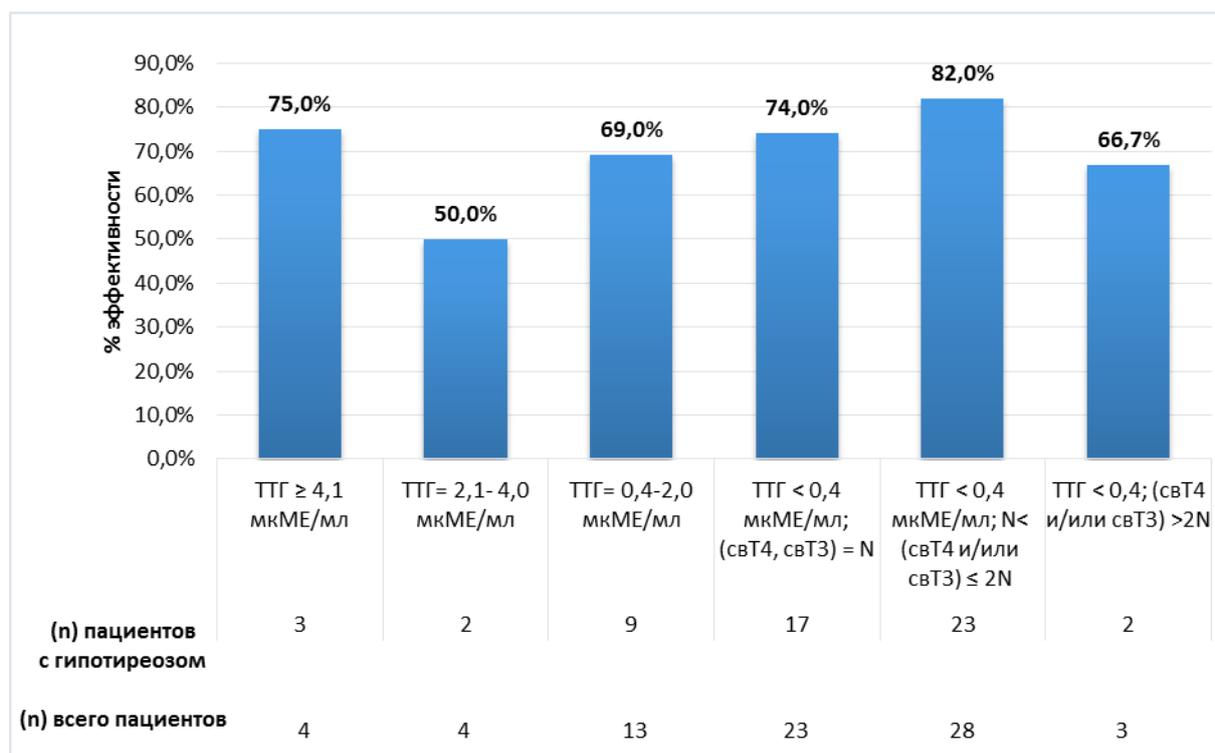


Рисунок 17. Эффективность РИТ у пациентов 2 группы в зависимости от диапазона лабораторных показателей перед лечением

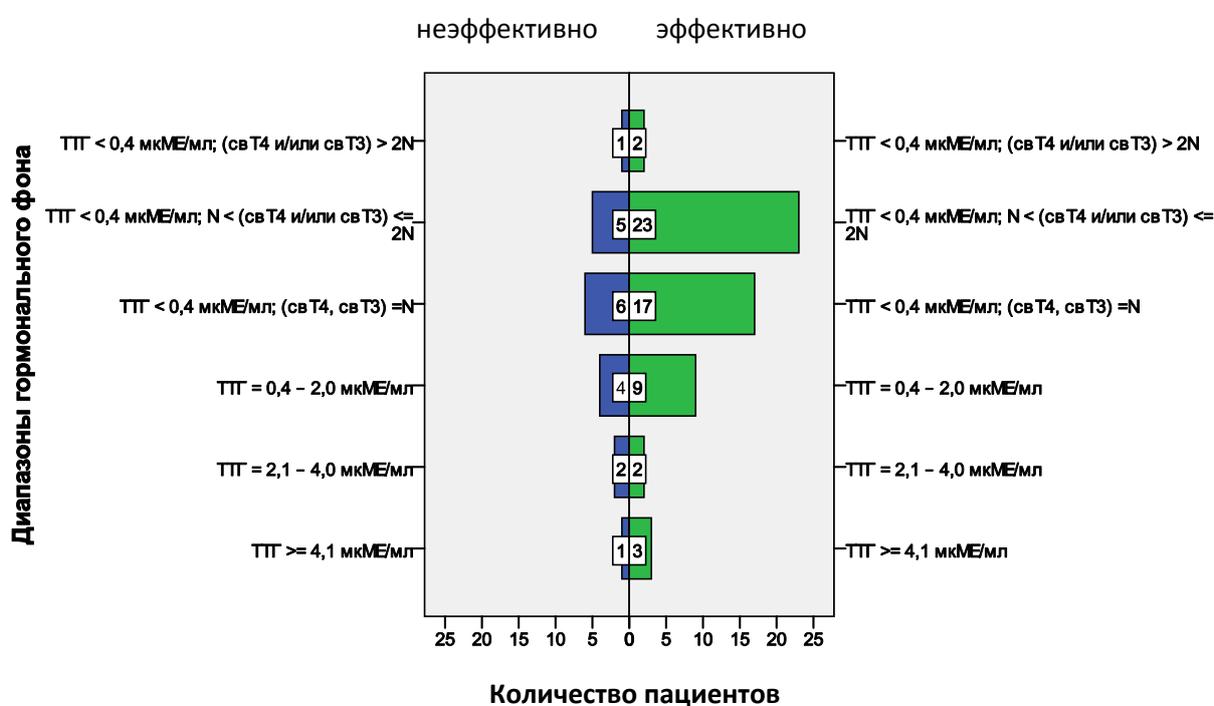


Рисунок 18. Гистограмма распределения числа пациентов второй группы в разных диапазонах гормонального фона в зависимости от эффективности терапии.

Коэффициент сопряженности (Contingency Coefficient = 0,177 при знч. (2-сторон) = 0,778) оказался статистически незначимым, что говорит об отсутствии однозначной связанности между диапазонами гормонального фона и успешностью терапии пациентов второй группы.

Однако на основе результатов, представленных на рисунке 17 и 18, можно сделать вывод, что наиболее эффективным оказалось лечение пациентов в интервале, соответствующему тиреотоксикозу, с концентрацией свТ3 и/или свТ4, превышающей референсные значения, но входящей в границы двукратного увеличения нормы.

Неблагоприятный исход у одного из исследуемых, со значением ТТГ в интервале соответствующему гипотиреозу, был получен вследствие «заблокированной» ткани ЩЖ и проведения лечения без учета удельной активности Тс-99m-пертехнетата.

У троих пациентов, со значениями ТТГ в диапазоне гипотиреоза, готовность к терапии была подтверждена повышенным захватом РФП по данным ТСГ – лечение у них проведено успешно. Это свидетельствует в пользу того, что показатели ТСГ выступают более чувствительным методом диагностики активности тиреоидной ткани.

Снижение эффективности терапии у пациентов с двукратным увеличением уровня свободных гормонов, по-видимому связано с последующим применением в амбулаторном звене тиреостатических лекарственных средств в ранние сроки после радионуклидного лечения. Целью их назначения является снижение проявлений тиреотоксикоза, однако это сопряжено со снижением результативности терапии. При сравнении исходов лечения данной категории больных 1 и 2 групп отмечается повышение эффективности при использовании более высоких активностей.

3.2.5. Осложнения РИТ в ранний посттерапевтический период во второй группе

Для выявления лучевых реакций в ранние посттерапевтические сроки, проводилось наблюдение за пациентами в течение трех недель после проведения РИТ. Результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15. Осложнения после РИТ во 2-ой группе

	Кол-во пациентов (n=75)	Кол-во пациентов, %
Осложнения не выявлены	47	62,7
Отечность слюнных желез	11	14,7
Отечность передней поверхности шеи	7	9,3
Тошнота	2	2,7
Сочетание отека слюнных желез и отечности передней поверхности шеи	0	(-)

У большинства пациентов (73,3%) местных лучевых реакций после терапии не наблюдалось. Количество больных с осложнениями в виде отечности передней поверхности шеи, сиалоаденитом и тошнотой после приема радионуклидного препарата не имеют статистических различий с первой группой.

3.3. Анализ результатов обследования и лечения пациентов 3 группы, проходивших высокодозную радиойодтерапию

Третья группа была представлена 121 пациентом, и состояла из 97 женщин (80,2%) и 24 мужчин (19,8%). Такое соотношение исследуемых не противоречит данным мировой литературы о распространенности заболевания и сопоставимо с данными в 1 и 2 группе.

У больных проводилась терапия с использованием высоких активностей радиоактивного йода в диапазоне от 700 до 1000 МБк. Верхняя граница значений терапевтического нуклида была определена на основании данных исследования, в

котором продемонстрировано, что у пациентов с БГ, получавших радионуклидное лечение активностью в 1,2 ГБк не отмечено осложнений после его проведения [53]. Эффективна РИТ в данной группе была у 98 пациентов (81%), что в 1,5 раза превышает частоту благоприятных исходов в первой группе.

Распределение по возрасту представлено следующим образом: от 15 до 78 лет, что в среднем составляет $51,7 \pm 22,1$ года.

Длительность периода от выявления заболевания до проведения радионуклидного лечения в данной группе колебалась от 0 до 30 лет, в среднем $15 \pm 14,9$ лет.

Большинству исследуемых пациентов (99,2%) перед радионуклидным проводили консервативное лечение. В зависимости от применения тиреостатического препарата пациенты 3 группы были разделены, как представлено в таблице 16.

Таблица 16. Распределение пациентов 3 группы в зависимости от используемого тиреостатического препарата до РИТ

	Кол-во пациентов (n=121)
Без тиреостатической терапии	1
Тиамазол как единственный тиреостатический препарат	116
Пропилтиоуроцил как единственный тиреостатический препарат	0
Замена тиамазола на пропилтиоуроцил в связи с рецидивом заболевания	1
Аллергия на тиамазол с переводом на пропилтиоуроцил	3

В качестве основного тиреостатического лекарственного средства тиамазол применялся у большинства больных. У четырех пациентов он был заменен на пропилтиоуроцил: у одного из-за аллергической реакции в виде зуда и крапивницы, у троих в связи с выявленным рецидивом заболевания после отмены первого тиреостатика в качестве альтернативного препарата.

До включения в исследование, у одиннадцати больных, в связи с неэффективностью консервативной терапии, было применено хирургическое лечение. Согласно выписным эпикризам, у двоих пациентов была выполнена гемитиреоидэктомия. Девять человек прооперированы по поводу БГ в объеме субтотальной тиреоидэктомии, из которых у двоих хирургическое лечение проводилось дважды: с интервалом в 1 год у одного и 25 лет у другого.

Один из пациентов группы отказывался от консервативной терапии в связи с необходимостью длительного приема тиреостатических препаратов и в качестве радикального лечения выбрал радионуклидное.

При подготовке к терапии все пациенты 3 группы соблюдали диету с низким содержанием йода. Отмена тиреостатических препаратов осуществлялась индивидуально, с учетом течения заболевания, наличия сопутствующей патологии, анамнестических данных.

В большинстве случаев прекращение приема тиреостатиков осуществлялась в срок 14 дней до РЙТ. Исключение составили 12 больных, которые прекратили прием блокирующих ЩЖ лекарственных средств за 7 дней до радионуклидного лечения: у четверых из них были осложнения БГ, 8 пациентов имели выраженную патологию сердечно-сосудистой системы.

Четверо больных, получавших тиреостатическое лечение по схеме «блокируй – замещай», завершение приема L – тироксина осуществлено за четыре недели до РЙТ с одновременным снижением дозы тиамазола до поддерживающей – 5 мг, и отменой последнего за 2 недели до введения терапевтической активности.

Был проведен анализ влияния предшествующей терапии на исход радионуклидного лечения. Выявленная эффективность представлена в таблице 17.

Аналогично результатам во второй группе, при применении препаратов пропилтиоуроцила наблюдалась недостоверно большая частота неэффективности терапии по сравнению с тиамазолом.

Таблица 17. Эффективность РИТ в 3 группе в зависимости предшествующего лечения

	Кол-во пациентов (n=121)	Эффективно, (n)	Эффективно, %
Без предварительной терапии	1	1	100%
Тиамазол	116	94	81%
Пропилтиоурцил	4	3	75%

3.3.1. Результаты УЗИ мягких тканей шеи перед РИТ в 3 группе и влияние данного критерия на эффективность лечения

Согласно данным ультразвукового исследования, проведенного перед радионуклидной терапией, в зависимости от показателя объема ЩЖ, пациенты 3 группы были разделены как представлено в таблице 18.

Таблица 18. Данные УЗИ ЩЖ перед РИТ у пациентов 3 группы

Объем, мл	Кол-во пациентов (n=121)
3,8 – 13,2 мл	22
13,3 – 18 мл	20
18,1 – 22,6 мл	20
22,7 – 28 мл	22
28,1 – 37 мл	20
37,1 мл – 60 мл	17

Большинство пациентов (75,3%) имели объем ЩЖ до 30 мл включительно, что не противоречит общей тенденции и наблюдалось во всех группах.

Влияние исходных анатомических данных на результат РИТ в третьей группе проанализировано и представлено на рисунке 19.

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 17,609$; ст.св = 5; $p=0,05$) различия в успехе лечения пациентов третьей группы с разным объемом ЩЖ статистически значимы.

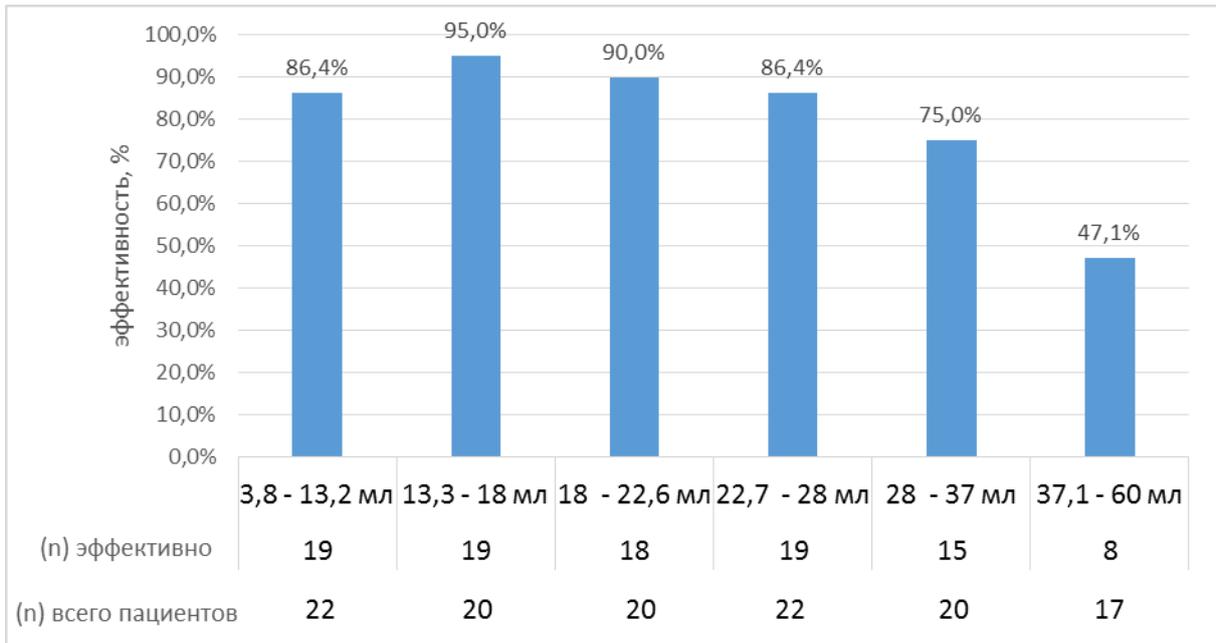


Рисунок 19. Эффективность РИТ в третьей группе в зависимости от исходного объема ЦЖ

Для выявления корреляционной зависимости построена двусторонняя гистограмма, проиллюстрированная на рисунке 20.

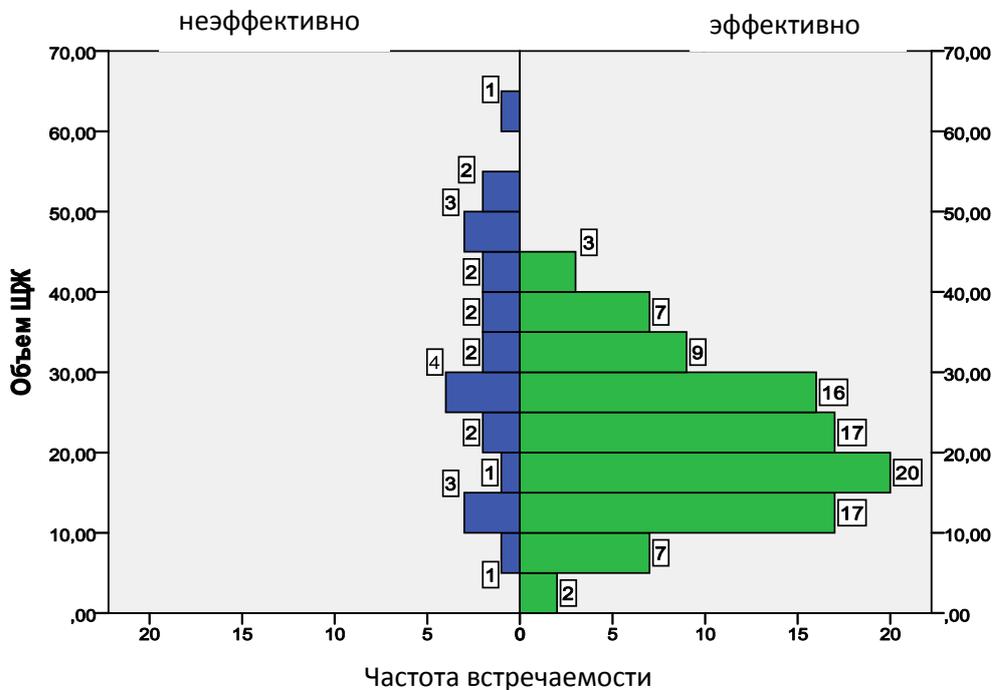


Рисунок 20. Гистограмма распределения объема ЦЖ в зависимости от успешности терапии у пациентов 3 группы

Коэффициент корреляции Пирсона ($r = -0,296$ при знч. (2-сторон) = 0,001) показал небольшую отрицательную статистически значимую линейную зависимость между объемом ЩЖ и успешностью терапии для пациентов третьей группы.

Данные, продемонстрированные на рисунках 19 и 20, иллюстрируют, что при значении объема ЩЖ, превышающем 40 мл, эффективность лечения резко падает, что объясняется назначением препаратов тиреостатического ряда в первый месяц после радионуклидного лечения с целью снижения проявлений тиреотоксикоза, который имел более бурное развитие по сравнению с соответствующими пациентами 2 группы, а также препаратов глюкокортикостероидов во избежание выраженного отека шеи и возможного развития компрессионного синдрома.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу планирования ступенчатого радионуклидного лечения при объеме ЩЖ, превышающем 40 мл.

3.3.2. Результаты сцинтиграфии щитовидной железы с Tc-99m-пертехнетатом у пациентов третьей группы и влияние данного критерия на частоту благоприятных исходов терапии

Оценка функциональной активности железы была проведена у всех пациентов 3 группы до радиоiodтерапии в период от 1 до 4 дней. Значения варьировали от 2,3 до 48%. Распределение по данному критерию представлено в таблице 19.

В третьей группе у 114 (94,2%) пациентов была выявлена гиперфункция тиреоидной ткани. Преобладали больные с активностью ЩЖ в рамках двукратного и трехкратного повышения, их количество составило 56 человек (46,2%).

Семь человек (5,8%) из группы проходили лечение при нормальных показателях сцинтиграфии со значениями от 2,3 до 3,9%. При этом 6 пациентов находились в состоянии эутиреоза, а один больной в состоянии субклинического

гипотиреоза со значением ТТГ – 4,49 мкМЕ/мл и значениями свободных Т3 и Т4 в пределах нормы. Последний пациент имел осложнения тиреотоксикоза в виде постоянной формы мерцательной аритмии и анамнестические данные о быстрой декомпенсации тиреотоксикоза при отмене тиреостатических препаратов. На этапе консервативного лечения получал терапию по схеме «блокируй – замещай», которая была стандартно отменена: за 4 недели прекращен прием L –тироксина, за 2 недели – 5 мг тиамазола. А так как объем ЩЖ у него составлял 11 мл, то все вышеуказанное позволило провести РЙТ.

Таблица 19. Показатели захвата радиоактивной метки перед РЙТ у пациентов 3 группы

Значения, %	Абсолютное кол-во пациентов (n=121)	% соотношения в группе
2,0 – 4,0	7	5,8
4,1 – 8,0	30	24,8
8,1 –12,0	26	21,4
12,1 – 16,0	21	17,4
16,1 – 20,0	16	13,2
20,1 и более	21	17,4

Проведен анализ взаимосвязи показателей захвата радионуклидной метки при ТСГ и исхода лечения. Результаты эффективности представлены на рисунке 21.

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 4,453$; ст.св = 5; $p=0,05$) различия в успехе лечения между пациентами третьей группы с разными диапазонами сцинтиграфии статистически незначимы.

Коэффициент корреляции Пирсона ($r = -0,018$ при знч. (2-сторон) = 0,845) оказался ничтожно малым и статистически незначимым, что свидетельствует об отсутствии линейной связи между уровнем захвата Тс-99m-пертехнетата перед лечением и эффективностью терапии у пациентов при использовании высоких активностей радиоактивного йода, что продемонстрировано на рисунке 22.

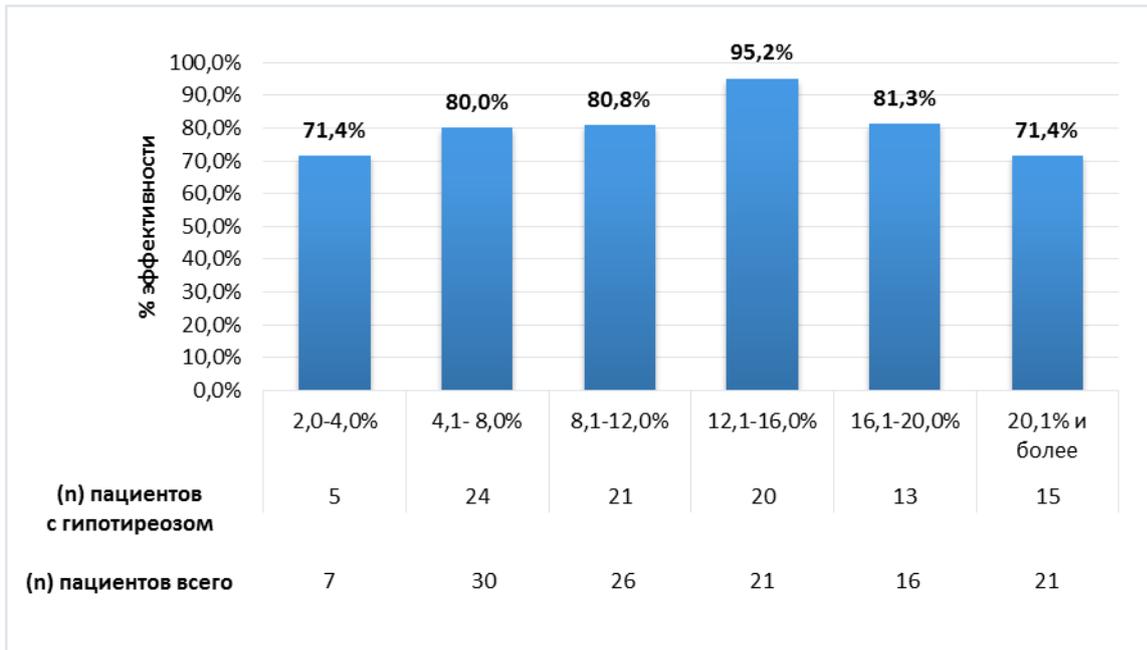


Рисунок 21. Эффективность РИТ во 3 группе в зависимости от функциональной активности ЩЖ по данным сцинтиграфии перед лечением

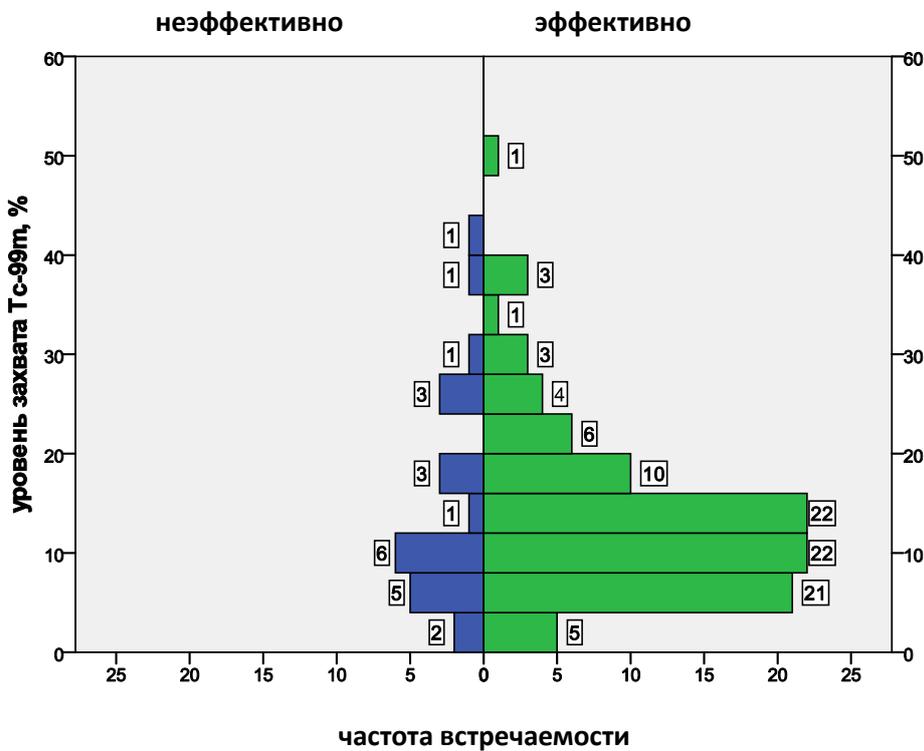


Рисунок 22. Гистограмма распределения абсолютного показателя захвата радиоактивной метки перед лечением в зависимости от результатов РИТ для пациентов 3 группы (каждый столбец охватывает интервал в одну норму)

На основе результатов, представленных на рисунке 21 и 22, можно сделать вывод, что при всех значения захвата радиоактивной метки перед лечением у пациентов третьей группы частота благоприятных исходов была высокой. Сравнительно менее эффективным оказалось лечение у больных с активностью ткани ЩЖ в пределах нормальных значений и превышающих пятикратное увеличение по данным ТСГ.

Среди пациентов с неэффективным лечением при показателях сцинтиграфии, превышающих пятикратную норму, двоим была назначена тиреостатическая терапия в следствие тяжелого соматического состояния, у четверых больных с превентивной мерой применялись препараты глюкокортикостероидов из-за большого объема ЩЖ. Это могло послужить фактором снижения результативности радионуклидного лечения за счет уменьшения времени воздействия терапевтического нуклида на тиреоидную ткань.

3.3.3. Значение удельной активности Тс-99m-пертехнетата у пациентов 3 группы и влияние данного показателя на результаты РЙТ

Для определения удельной активности у каждого пациента 3 группы проведен расчет соотношения накопления радиоактивной метки при планарной сцинтиграфии на единицу объема ЩЖ. Результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20. Соотношение захвата РФП перед лечением на единицу объема у пациентов в 3 группе

Границы интервала удельной активности	Количество пациентов (n=121)
0,05 – 0,33 %/мл	29
0,34 – 0,51 %/мл	21
0,52 – 0,71 %/мл	21
0,72 – 1,0 %/мл	27
1,1 – 2,68 %/мл	23

Исходы радионуклидного лечения в зависимости от удельной активности перед РИТ приведены на рисунке 23.

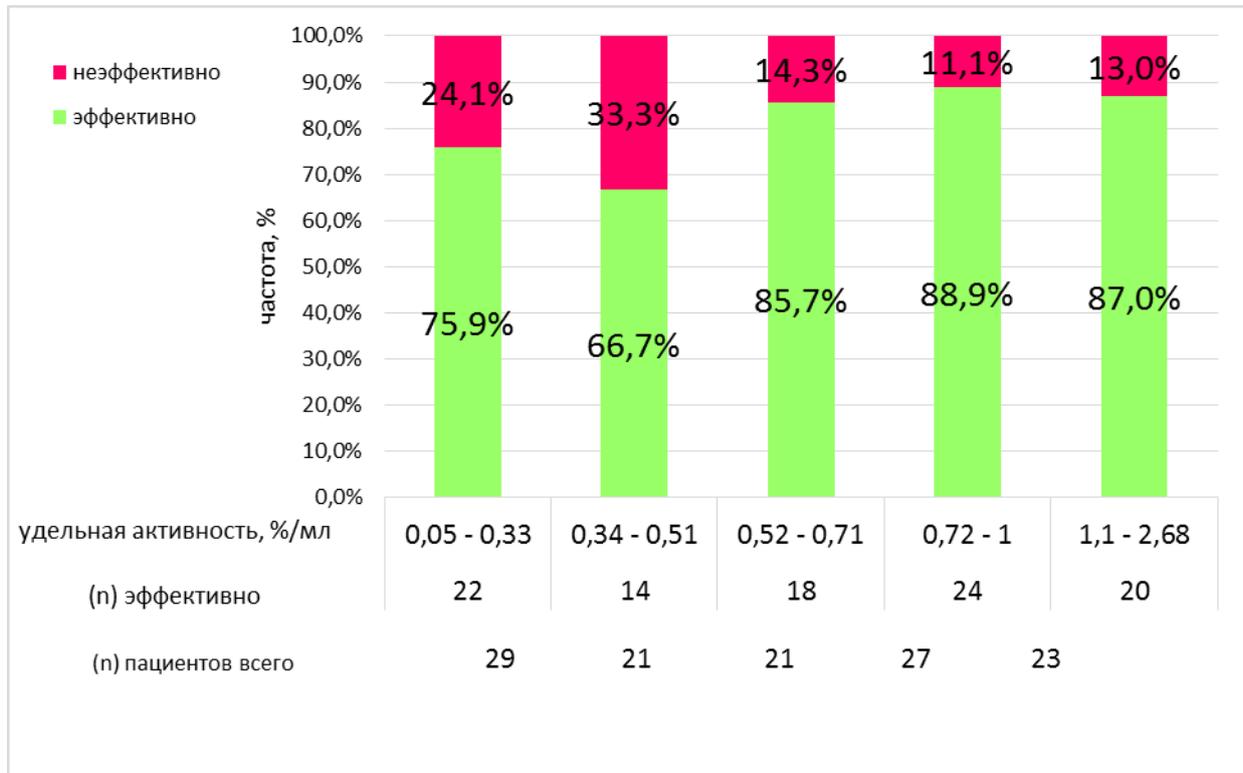


Рисунок 23. Эффективность РИТ в 3 группе в зависимости от удельной активности $Tc-99m$ -пертехнетата в 1 мл ЩЖ.

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 2,224$; ст.св = 4; $p=0,05$) различия в успехе лечения между пациентами третьей группы с разными значениями удельной активности статистически незначимы.

Коэффициент корреляции Пирсона ($r = 0,157$ при знч. (2-сторон) = 0,085) оказался малым и статистически незначимым, что свидетельствует об отсутствии связи между удельной активностью и эффективностью терапии при использовании высоких активностей радиоактивного йода, что иллюстрирует диаграмма на рисунке 24.

Из анализа полученных результатов следует, что при всех значениях удельной активности, у пациентов 3 группы эффективность была высокой.

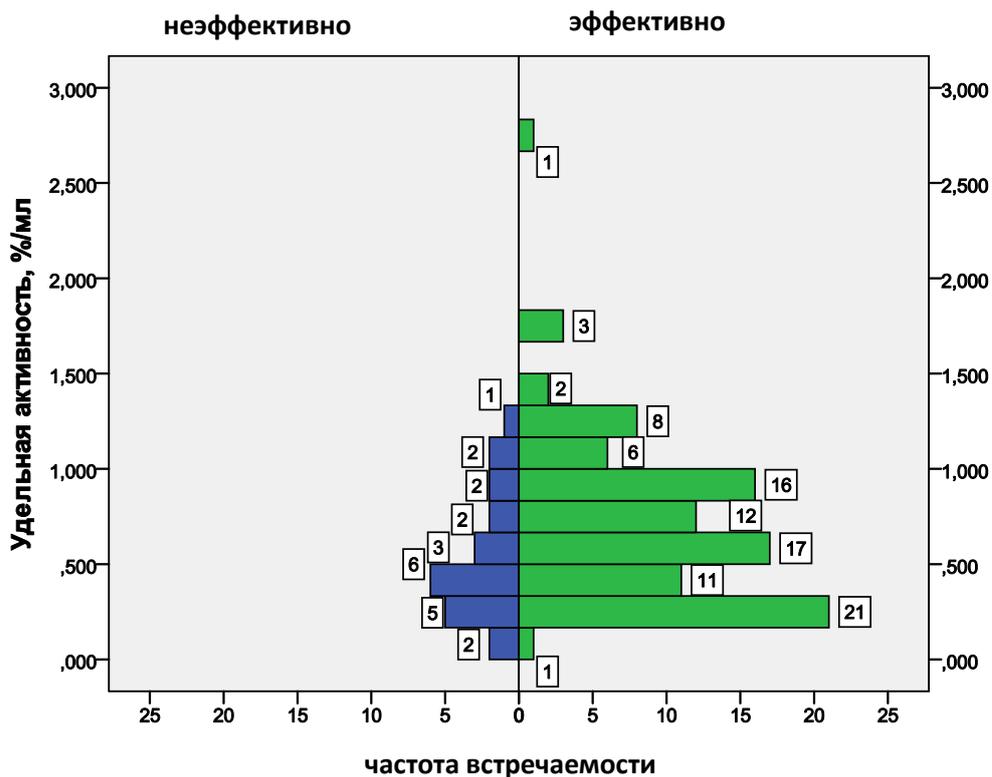


Рисунок 24. Гистограмма распределения удельной активности пациентов у пациентов 3 группы в зависимости от эффективности терапии

При сравнении результативности лечения между пациентами трех групп по данному критерию наблюдается следующая тенденция: с увеличением показателя удельной активности повышается частота благоприятных исходов, также отмечается увеличение эффективности терапии при использовании более высоких активностей.

3.3.2. Лабораторные показатели гормонального фона перед РИТ в 3 группе и их влияние на исход лечения

Определение уровня гормонов ЩЖ в сыворотке крови с помощью иммунорадиометрического анализа проведено всем пациентам 3 группы в срок от 1 до 4 дней до РИТ. В зависимости от диапазона концентрации ТТГ и свободных

фракций гормонов ЩЖ больные были рассмотрены так же, как и в предыдущих двух группах. Результаты представлены в таблице 21.

Таблица 21. Показатели гормонального фона перед РЙТ у пациентов в 3 группе

Значение	Кол-во пациентов, (n=121)	Кол-во пациентов, %.
ТТГ $\geq 4,1$ мкМЕ/мл	1	0,8
ТТГ 2,1 – 4,0 мкМЕ/мл	18	14,9
ТТГ 0,4 – 2,0 мкМЕ/мл	45	37,2
ТТГ $<0,4$ мкМЕ/мл; (свТ4, свТ3) – норма	25	20,7
ТТГ $<0,4$ мкМЕ/мл; (свТ4 и/или свТ3) больше верхней границы нормы, но до 2 норм включительно	25	20,7
ТТГ $<0,4$ мкМЕ/мл; (свТ4 и/или свТ3) превышает двукратную норму	7	5,7

Обращает на себя внимание, что сопоставимое количество пациентов проходили терапию радиоактивным йодом при показателях ТТГ, входящих в референсные значения (52,1%) и при супрессивном значении ТТГ ниже 0,4 мкМЕ/мл (47,1%). И только один человек находился в состоянии субклинического гипотиреоза, со значением ТТГ = 4,49 мкМЕ/мл с нормальной функциональной активностью ЩЖ по данным ТСГ.

С целью определения наиболее благоприятного диапазона концентрации гормонов ЩЖ для проведения эффективного лечения проанализированы результаты терапии пациентов третьей группы. Полученные данные проиллюстрированы на рисунке 25.

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 15,311$; ст.св = 5; $p=0,05$) различия в успехе лечения пациентов третьей группы в зависимости от диапазона тиреоидных гормонов статистически значимы.

Корреляционная зависимость представлена в виде двусторонней диаграммы на рисунке 26.

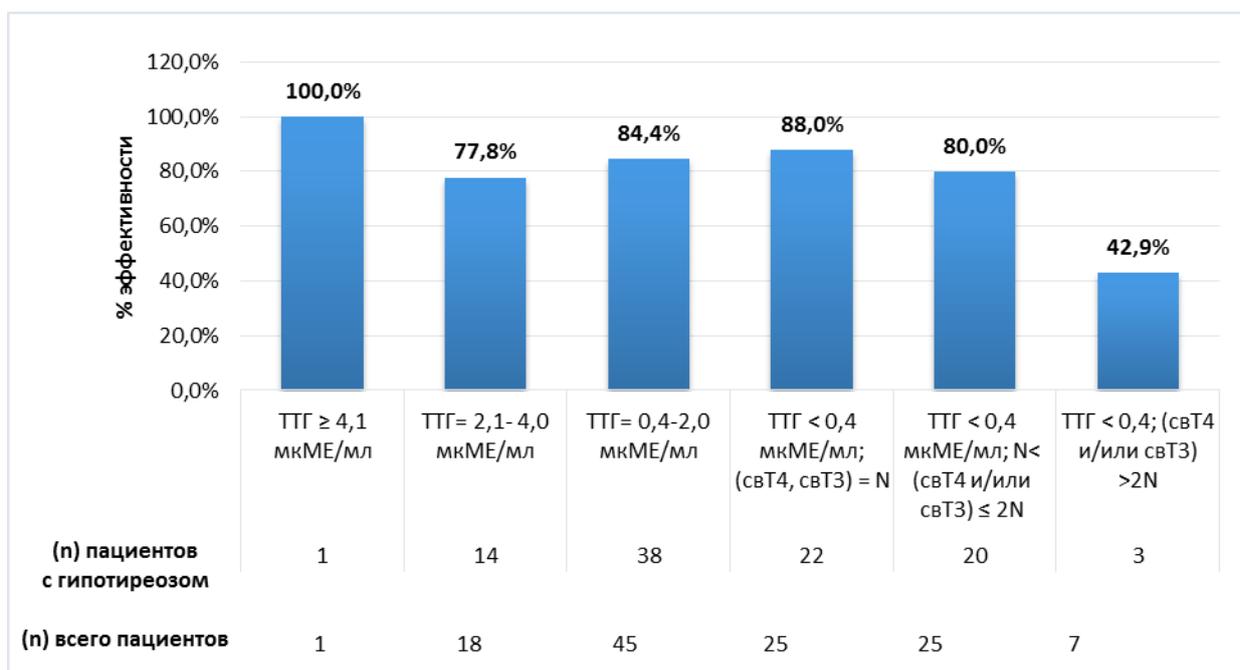


Рисунок 25. Результаты РИТ в третьей группе в зависимости от диапазона лабораторных показателей гормонального профиля перед терапией

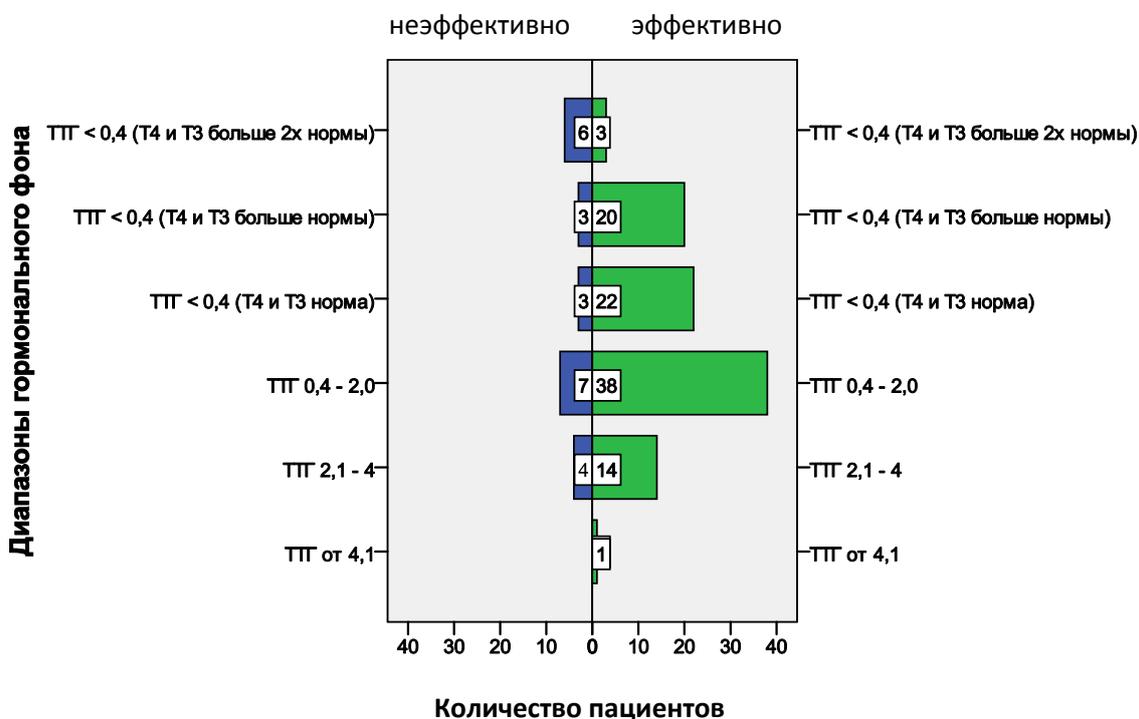


Рисунок 26. Гистограмма распределения пациентов третьей группы в разных диапазонах гормонального фона в зависимости от эффективности радионуклидного лечения

На основе результатов, представленных на рисунках 25 и 26, можно сделать вывод, что наиболее эффективным оказалось лечение пациентов с диапазоном концентрации ТТГ от 0,4 до 2,0 мкМЕ/мл. Сопоставимо высокая эффективность отмечается у пациентов, проходивших лечение в состоянии тиреотоксикоза с уровнем свободных Т3 и Т4, соответствующих норме или превышающих ее вплоть до двукратного увеличения.

Диапазоны со значениями ТТГ > 4,1 мкМЕ/мл и ТТГ < 0,4 при свТ4 и/или свТ3 больше 2-х норм статистически не сравнимы с другими интервалами. При детальном разборе этих больных было выявлено, что цель лечения у пациента, который проходил радионуклидную терапию при значении ТТГ, соответствующему гипотиреозу, была достигнута. При концентрации гормонов ЩЖ, превышающих двукратную норму проведено лечение у 7 больных. Все исследуемые получали максимальные дозы β-блокаторов. Тем не менее, в связи с ухудшением состояния в ранние сроки после проведенного лечения и возникновением жалоб на перебои в работе сердца, двоим больным, без предварительной ТСГ, к терапии были добавлены тиреостатические лекарственные средства. Еще двое исследуемых, вследствие значительного объема ЩЖ, в превентивных мерах принимали преднизолон по 30 мг в сутки с последующим снижением дозы. Эти четверо пациентов не достигли цели лечения.

3.3.5. Осложнения РЙТ в ранний посттерапевтический период в 3 группе

Как и в предыдущих двух группах, у исследуемых пациентов проводилось наблюдение с момента введения препарата, с целью выявления ранних осложнений лучевого лечения. Результаты представлены в таблице 22.

В анализируемой группе пациентов частота местных реакций составила 41,3%. Наиболее частым осложнением была отечность слюнных желез, которая составляла 20,6%. Однако данная реакция имела кратковременное характер и 3 месяцу динамического контроля не наблюдалась ни у одного из пациентов. У большей части пациентов осложнений не выявлено (58,6%).

Таблица 22. Осложнения после РИТ в ранний посттерапевтический период у пациентов 3 группы

	Кол-во пациентов (n=121)	Кол-во пациентов, %
Осложнения не выявлены	71	58,6
Отечность слюнных желез	25	20,6
Отечность передней поверхности шеи	18	14,9
Тошнота	0	0,0
Сочетание отека слюнных желез и отечности передней поверхности шеи	7	5,8

Сравнивая итоги лечения в трех группах, можно сделать вывод, что повышение терапевтической активности в диапазоне, представленном в исследовании, сопряжено с увеличением эффективности лечения при статистически незначимом прогрессировании частоты местных осложнений.

3.4. Обсуждение эффективности терапии в зависимости от каждого анализируемого параметра у всех пациентов исследования

3.4.1. Результаты радионуклидного лечения в зависимости от вводимой активности радиоактивного йода

Для оценки влияния различных факторов на исход РИТ проводилось сравнение результатов лечения между всеми пациентами исследования по анализируемым критериям. Эффективность в исследуемой выборке больных составила 73,4% (185 пациентов), в то время как у 67 человек (26,6%) цель лечения достигнута не была. Влияние вводимой активности радиоактивного йода на исход терапии представлено на рисунке 27.

В первой группе пациентов с использованием низких терапевтических активностей от 180 до 499 МБк частота благоприятных исходов составила 55,4%, в группе со средней терапевтической активностью эффективность лечения достигала 74,7%, при применении высокодозной терапии – 81%. Из

представленных данных следует, что проведение радионуклидного лечения с помощью высоких активностей радиоактивного йода сопряжено с уменьшением частоты рецидивов в 1,8 раза при сравнении с терапией с использованием активностей в интервале от 180 до 699 МБк ($p=0,01$; $OR=2.155$; 95% ДИ [1.16–4.02]).

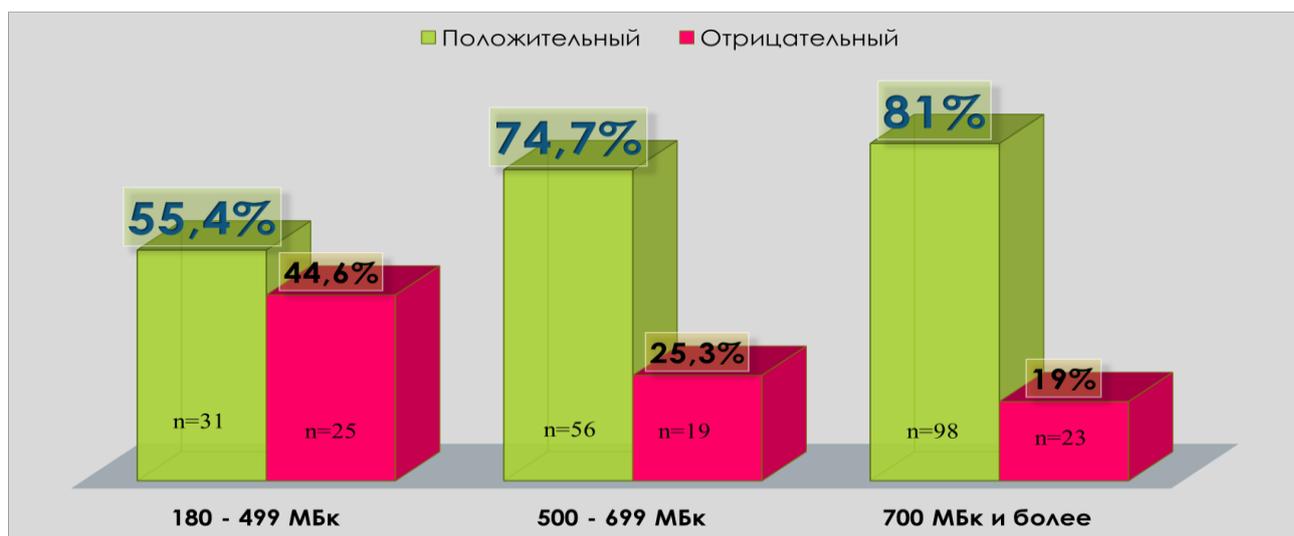


Рисунок 27. Результат РИТ у всех пациентов исследования в зависимости от введенной активности

Анализ эффективности трех вариантов режима РИТ при БГ, проводилось по результату проведенного лечения: достижение стойкого гипотиреоза или сохранение гормон-продуцирующей функции ЩЖ. Статистический анализ с помощью метода сопряженных таблиц с вычислением критерия χ^2 Пирсона показал статистически значимую зависимость успеха лечения от вводимой активности радиоактивного йода ($\chi^2 = 12,97$; ст.св = 2; $p=0,05$). Эффективность в группе с низкими активностями была наименьшей, в то время как высокодозный режим терапии оказался наиболее успешным.

Помимо терапевтической активности оценивались и другие факторы, оказывающие влияние на успех радионуклидного лечения. Так как существуют публикации, указывающие на различное влияние тиамазола и пропилтиоуроцила в качестве тиреостатических препаратов на эффективность РИТ [5,44,96] – исход

радионуклидного лечения у принимавших их пациентов проанализирован отдельно.

В исследуемой выборке медикаментозную терапию проходили 249 человек (98,8%), включая всех пациентов с хирургическим лечением в анамнезе.

Исходно тиамазол в качестве тиреостатического препарата был назначен 242 пациентам (96%). В следствие выявленных аллергических или побочных реакций, либо заменой препарата после выявленного рецидива заболевания, 18 их них были переведены на пропилтиоурцил, а одному пациенту проведен курс плазмафереза. Первоначально пропилтиоурцил в качестве медикаментозной терапии был назначен только у 7 исследуемых (2,8%).

Результаты эффективности радионуклидной терапии в зависимости от использования тиреостатического препарата на этапе консервативного лечения представлены в таблицах 23 и 24.

Таблица 23. Эффективность радионуклидного лечения у всех пациентов исследования после предварительной консервативной терапии препаратами тиамазола

		Результат РЙТ		Итого
		неэффективно	эффективно	
Тиамазол	Не принимал	3	7	10
	Принимал	64	178	242
Итого		67	185	252

Согласно критерию Хи – квадрат Пирсона ($\chi^2 = 0,062$; ст.св = 1; $p=0,05$) зависимость успеха лечения от приема тиамазола в исследуемой выборке статистически не значима.

Таблица 24. Эффективность РЙТ у всех пациентов исследования в зависимости от использования пропилтиоурцила на этапе консервативного лечения

		Результат РЙТ		Итого
		неэффективно	эффективно	
Пропилтиоурцил	Не принимал	59	167	226
	Принимал	8	18	26
Итого		67	185	252

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 0,26$; ст.св = 1; $p=0,05$) зависимость успеха лечения от приема пропилтиоуроцила статистически не значима.

Таким образом, прием ни одного из препаратов не повлиял на эффективность лечения в исследуемой выборке пациентов.

3.4.2. Влияние исходного объема ЩЖ перед РИТ на частоту рецидива заболевания у всех исследуемых пациентов

Для анализа влияния исходных анатомических размеров ЩЖ на успех радионуклидного лечения, значения объема органа были разбиты на 6 диапазонов с равным числом наблюдений – по 42 пациента в каждом. Распределение по данному критерию представлено в таблице 25.

Таблица 25. Исходный объем ЩЖ перед лечением у всех пациентов исследования

Объем, мл	Кол-во пациентов (n=252)
3,8 – 13,2 мл	42
13,3 – 18 мл	42
18,1 – 22,6 мл	42
22,7 – 28 мл	42
28,1 – 37 мл	42
37,1 мл – 60 мл	42

Зависимость результата радионуклидной терапии от значений исходного объема органа во всех трех группах проиллюстрирована на рисунке 28.

Таким образом, наименее результативным оказалась радионуклидная терапия у больных с объемом ЩЖ в диапазоне, превышающем 40 мл, что обосновывает планирование ступенчатой радиойодтерапии у этой категории пациентов.

На рисунке 29 представлены результаты РИТ в зависимости от абсолютных значений исходного объема ЩЖ перед лечением.

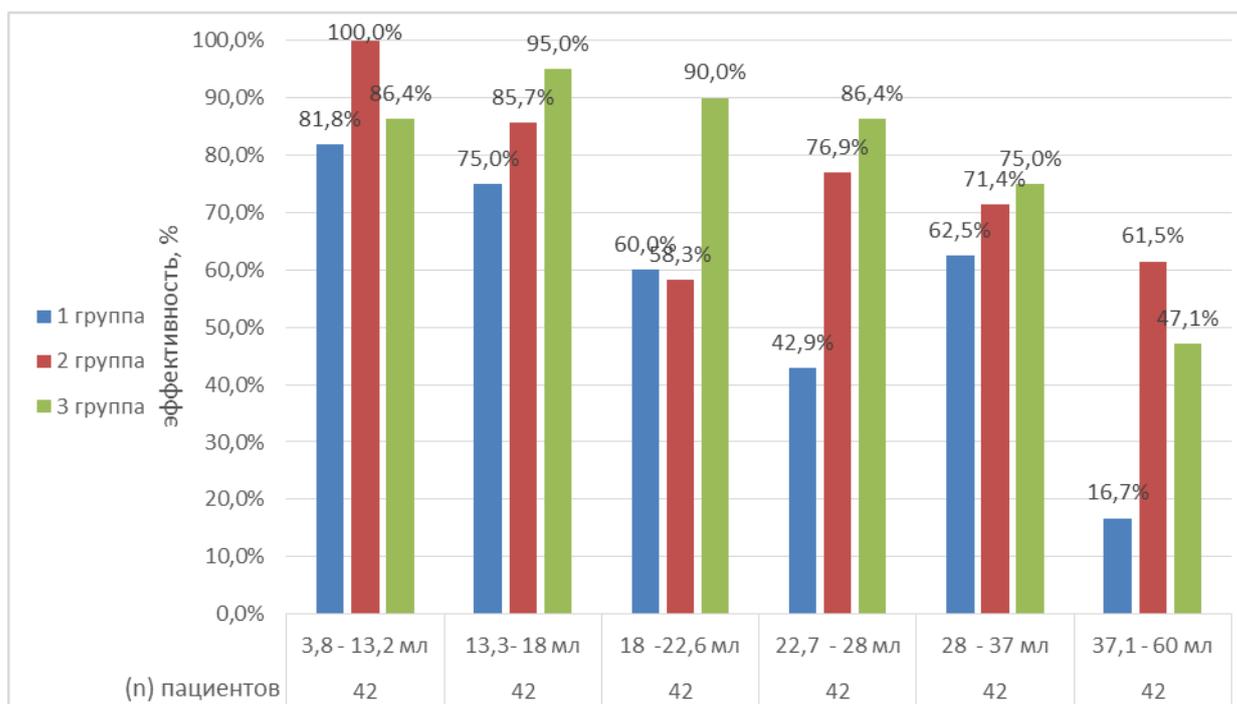


Рисунок 28. Эффективность РИТ у всех пациентов исследования в зависимости от значения исходного объема ЦЖ

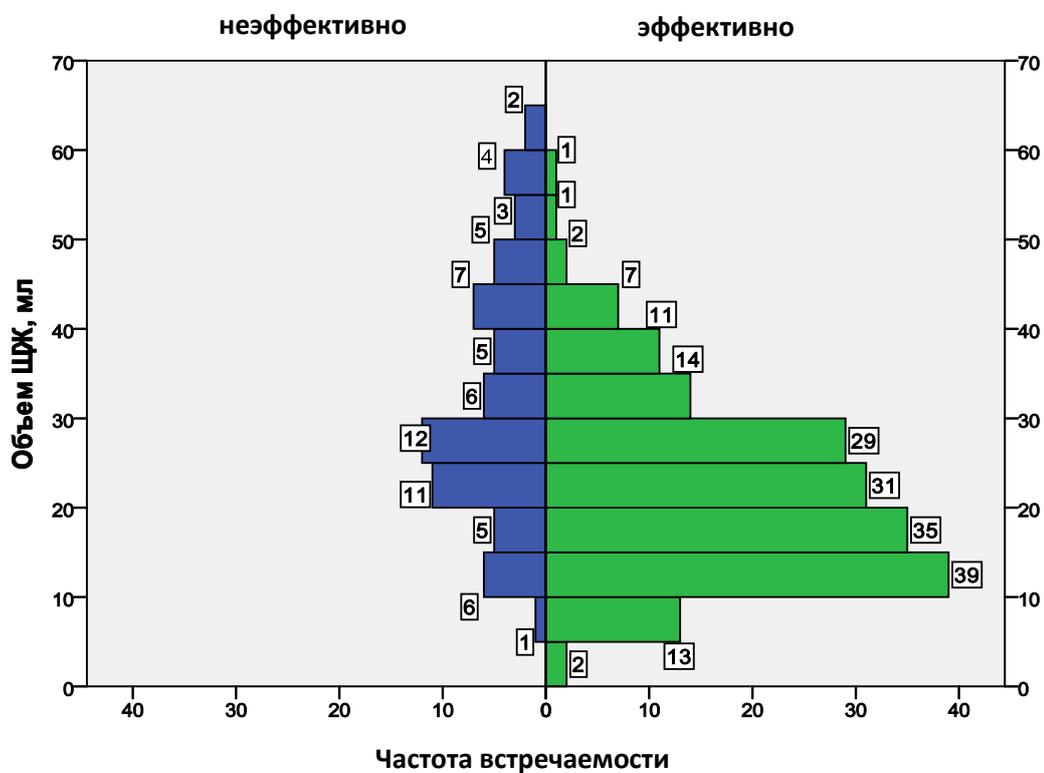


Рисунок 29. Гистограмма распределения абсолютного значения объема ЦЖ у всех пациентов исследования в зависимости от успешности терапии

3.4.3. Влияние активности щитовидной железы по данным сцинтиграфии на исход РЙТ

Проведен анализ эффективности радионуклидной терапии при различных исходных показателях тиреосцинтиграфии. Частота неудовлетворительных результатов представлена на рисунке 30.

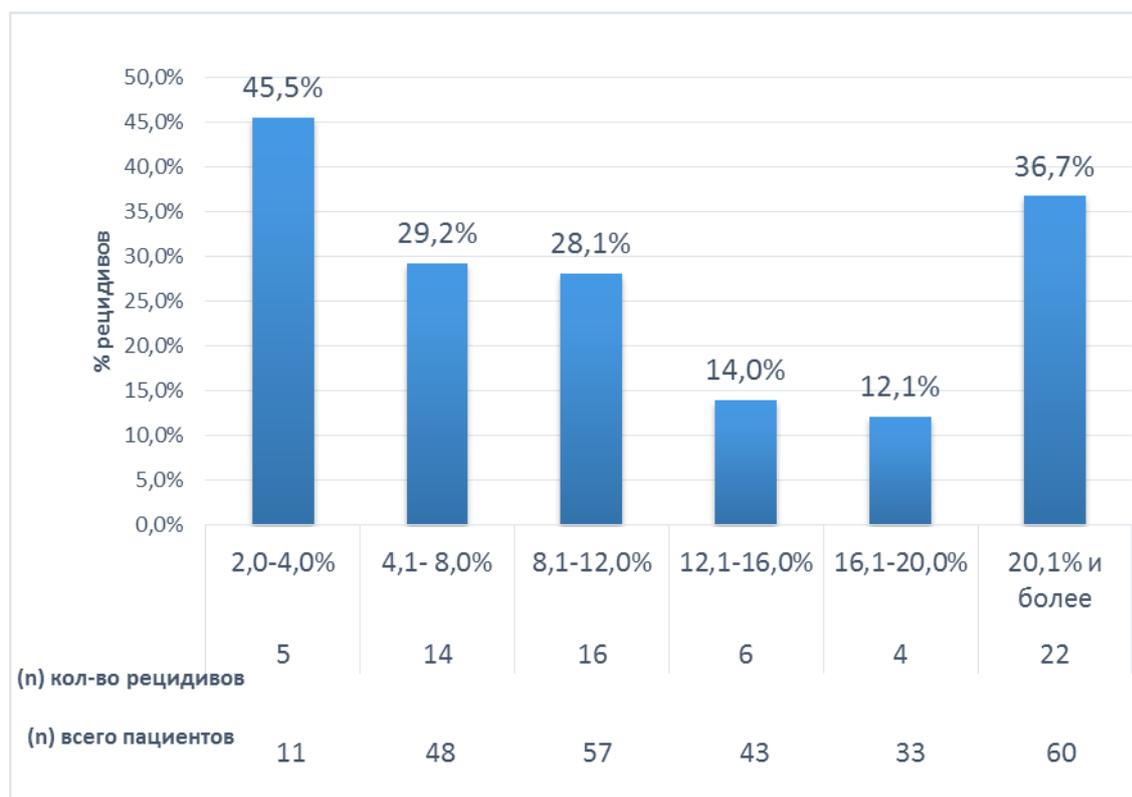


Рисунок 30. Частота рецидивов БГ после РЙТ у всех пациентов исследования в зависимости от показателей тиреосцинтиграфии перед лечением

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 12,411$; ст.св = 5; $p=0,05$) различия в успехе лечения между пациентами с разными диапазонами значений сцинтиграфии статистически значимы. Однако зависимость носит нелинейный характер.

Для оценки влияния активности тиреоидной ткани по данным ТСГ на исход лечения была использована линейная регрессия с построением ящичковой диаграммы и распределением пациентов по абсолютному значению ТСГ в зависимости от успеха терапии, что проиллюстрировано на рисунке 31 и 32.

Коэффициент корреляции ($r = 0,013$ при знч. (2-сторон) = 0,840) оказался ничтожно малым и статистически незначимым, что свидетельствует об отсутствии линейной связи между уровнем сцинтиграфии, измеряемом в диапазонах норм и эффективностью терапии.

Однако, данные на рисунках 30, 31 и 32 иллюстрируют, что гиперфункция ЩЖ наиболее благоприятна для проведения лечения, за исключением максимальных значений, превышающие 5-кратную норму, что подтверждается данными в каждой группе.

модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	знач.
	B	стандартная ошибка	Бета		
(Константа)	0,781	0,052		15,011	0,000
сцинтиграфия	-0,003	0,003	-0,068	-1,075	0,283

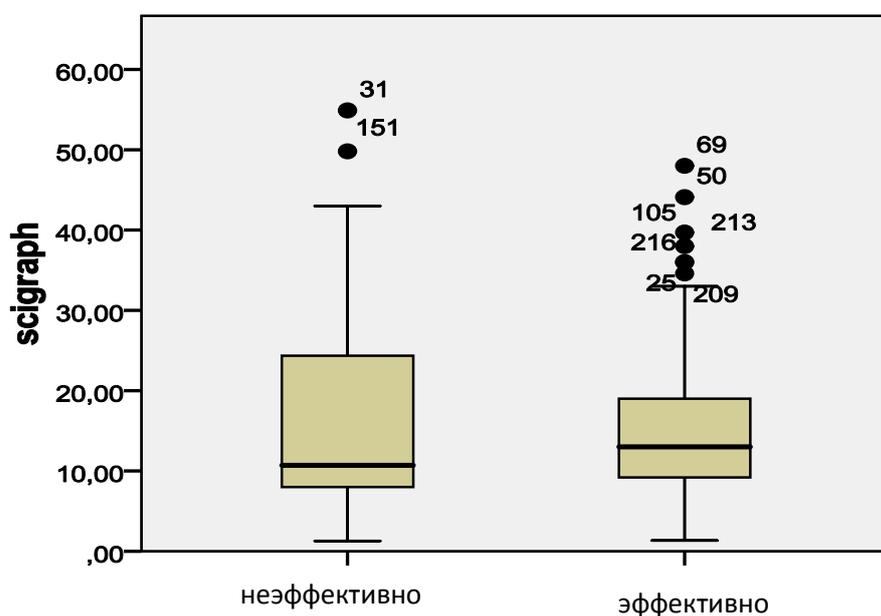


Рисунок 31. Зависимость эффективности РЙТ от степени захвата радиоактивной метки перед лечением во всей выборке пациентов

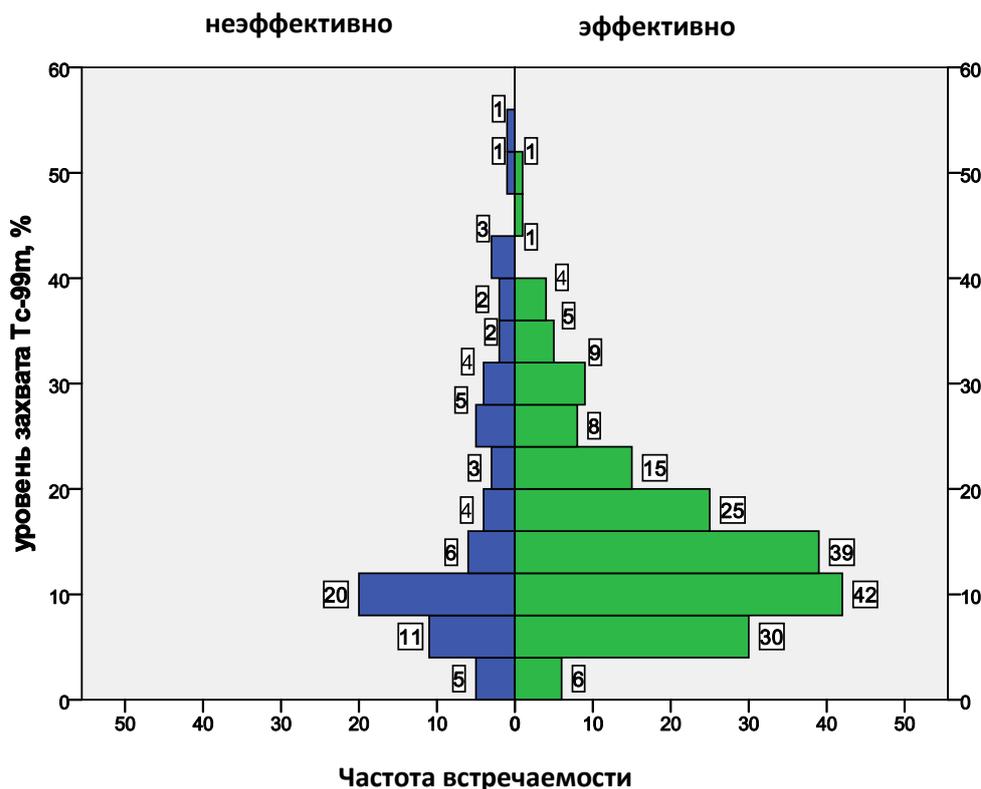


Рисунок 32. Гистограмма распределения уровня захвата радиоактивной метки по данным ТСГ у всех пациентов исследования в зависимости от исхода терапии (каждый столбец охватывает интервал в одну норму)

Полученные результаты ставят задачу более персонализированного подхода к подготовке и отбору больных. Отмена тиреостатической терапии должна осуществляться с учетом соматического состояния и анамнестических данных, а сроки проведения терапии должны быть переменными и основаны на лабораторных показателях и данных тиреосцинтиграфии.

3.4.4. Результаты РИТ у больных с различной удельной активностью Tc-99m-пертехнетата в ЩЖ

Анализ результатов лечения в каждой группе отдельно дал понимание, что изолированное рассмотрение значений объема ЩЖ и степени захвата радиоактивной метки при проведении тиреосцинтиграфии не дает четкого

отражения их зависимости на эффективность терапии. Расчёт удельной активности нуклида к единице объема ЩЖ объединил оба исследования.

Для анализа данных значения удельной активности были разбиты на интервалы с сопоставимым числом пациентов, как представлено в таблице 26.

Таблица 26. *Распределение всех пациентов исследования по значению удельной активности*

Границы интервала удельной активности	Количество пациентов
0,05 – 0,33 %/мл	50
0,34 – 0,51 %/мл	50
0,52 – 0,71 %/мл	50
0,72 – 1,0 %/мл	50
1,1 - 2,68 %/мл	52

Анализ результатов радионуклидного лечения в зависимости от данного критерия представлен на рисунке 33.

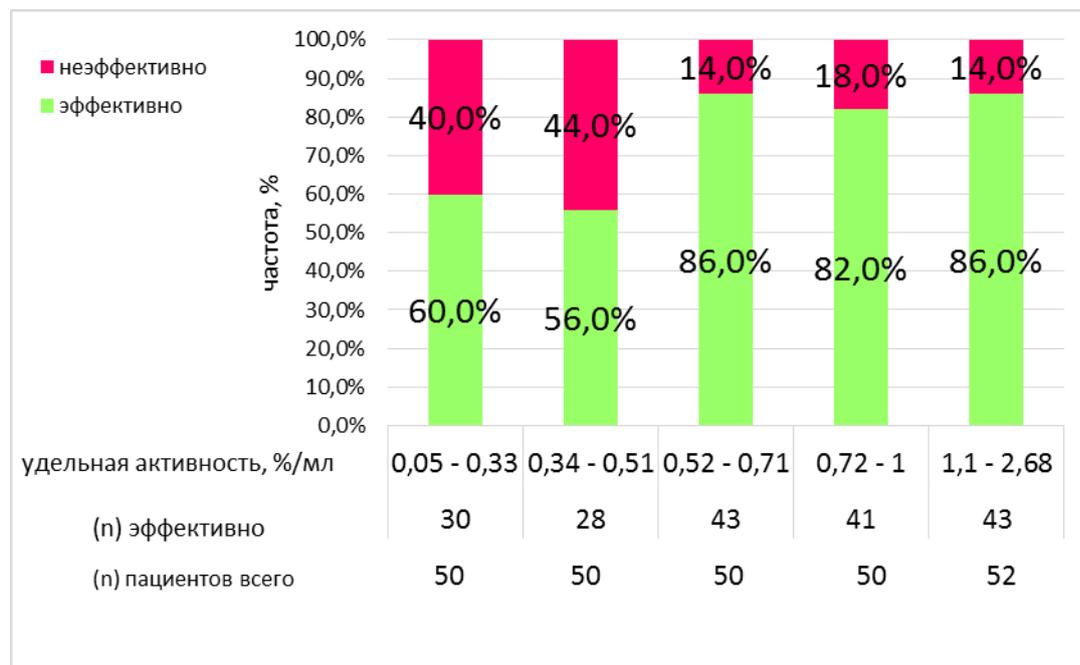


Рисунок 33. *Результаты РЙТ у больных всего исследования с различной удельной активностью изотопов 99-Тс-пертехнетата в ЩЖ перед лечением*

Из результатов, представленных на рисунке 33 следует, что высокая удельная активность сопряжена с большей частотой эффективного радионуклидного

лечения. Для оценки корреляционной зависимости влияния удельной активности на успех лечения была использована линейная регрессия. Результаты анализа представлены на рисунке 34 и 35.

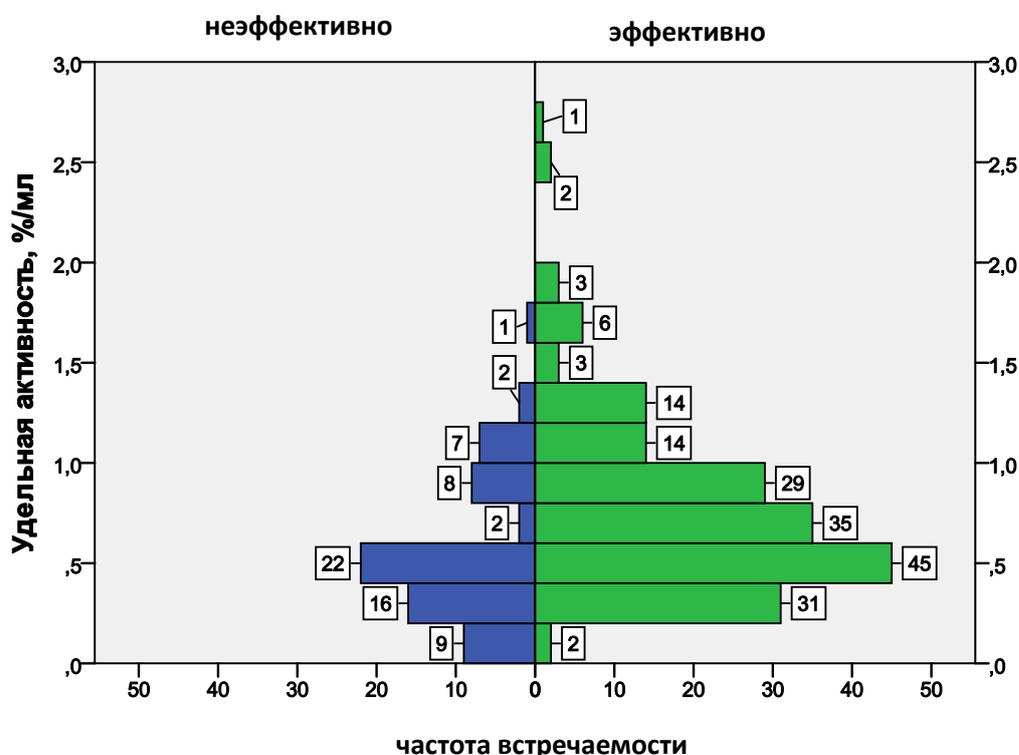


Рисунок 34. Гистограмма распределения удельной активности в зависимости от результатов терапии во всей выборке пациентов исследования

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	знач.
	B	стандартная ошибка	Бета		
(Константа)	0,575	0,052		11,097	0,000
Удельная активность	0,222	0,062	0,222	3,605	0,000

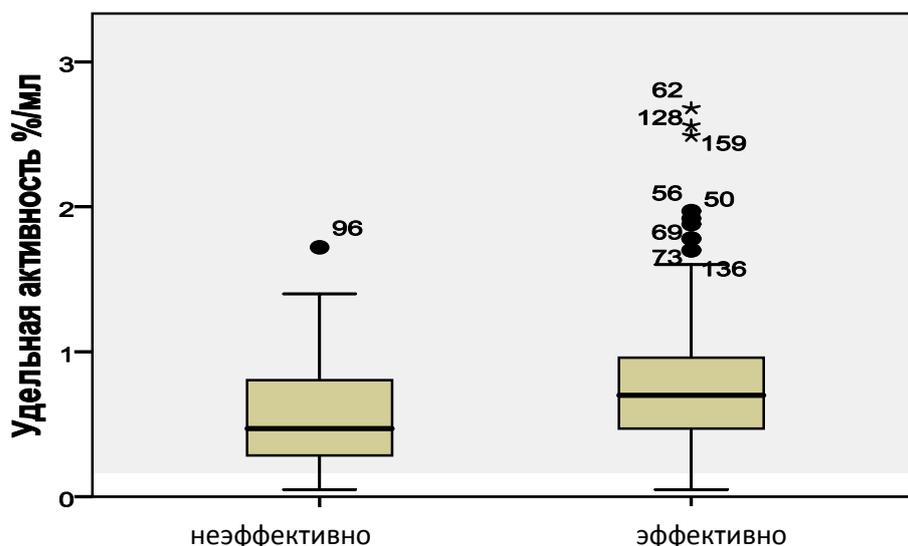


Рисунок 35. Зависимости частоты благоприятных исходов радионуклидного лечения от удельной активности у всех пациентов исследования (ящичковая диаграмма)

Исходя из результатов, представленных на рисунках 34 и 35, эффективность терапии для всех пациентов существенно возрастает при значении удельной активности больше 0,51 %/мл и оказывает небольшое положительное статистически значимое влияние на успешность лечения ($B = 0,222$ при $t\text{-value} = 3,605$).

3.4.5. Частота неудовлетворительных результатов лечения в зависимости от лабораторных показателей гормонального фона перед РИТ

Поиск наиболее благоприятного диапазона тиреоидных гормонов для проведения радионуклидного лечения вывел нас на необходимость изолированного анализа данного критерия на исход терапии.

В исследуемой выборке у восьми пациентов (3,2%) наблюдался гипотиреоз. Концентрация ТТГ в сыворотке крови находилась в диапазоне от 4,49 до 53 мкМЕ/мл, при этом показатели свободных Т3 и Т4 соответствовали референсным

значениям, либо превышали норму. Только у одного из описываемых пациентов при повышенном уровне ТТГ до 53 мкМЕ/мл регистрировался сниженный уровень свободной фракции тиреоидных гормонов, а именно – тироксина.

У 95 пациентов (37,7%) уровень ТТГ соответствовал указанной норме. При концентрации ТТГ – 0,6 мкМЕ/мл, у одного из исследуемых, значения уровня свободных гормонов ЩЖ превышали двукратную норму, поэтому он рассматривался вместе с пациентами, проходившими РЙТ в состоянии тиреотоксикоза. Это основывалось на данных о том, уровень ТТГ не всегда корректно отражает тиреоидное состояние при резком колебании уровня гормонов ЩЖ или длительной декомпенсации [28].

У 149 пациента (59,1%) гормональный статус соответствовал тиреотоксикозу, с показателями концентрации ТТГ ниже референсных значений. Распределение по данному критерию представлено на рисунке 36.

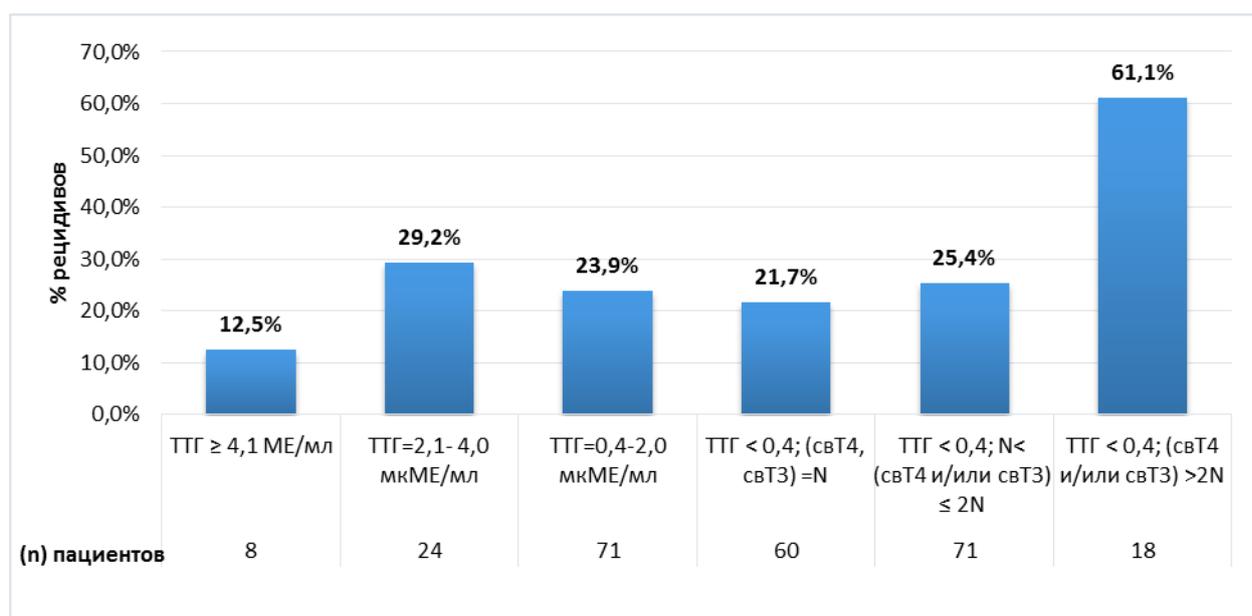


Рисунок 36. Частота рецидивов тиреотоксикоза в зависимости от гормонального фона непосредственно перед РЙТ у всех пациентов исследования

Из представленных на рисунке 36 результатов следует, что при проведении радионуклидного лечения в диапазоне лабораторных показателей, двукратно превышающих верхнюю границу нормальных значений свободных гормонов ЩЖ, эффективность терапии резко падает. По большей части это связано с тем,

что данным пациентам не назначалась активность радиоактивного йода, необходимая для достижения гипотиреоза, во избежание утяжеления соматического состояния при присоединении деструктивного тиреотоксикоза. Помимо этого, с этой же целью, некоторым больным в ранние посттерапевтические сроки назначались блокирующие тиреостатические препараты и сопроводительная терапия преднизолоном, тем самым уменьшая время воздействия радиоактивного йода на тиреоциты.

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 15,213$ ст.св = 5; $p=0,05$) различия в успехе лечения в зависимости от диапазона гормонального фона статистически значимы. Коэффициент сопряженности ($r = 0,239$ при знч. (2-сторон) = 0,009) показал невысокую статистически значимую связанность между диапазонами гормонального фона и успешностью терапии пациентов первой группы ($p<0,05$) как представлено на рисунке 37.

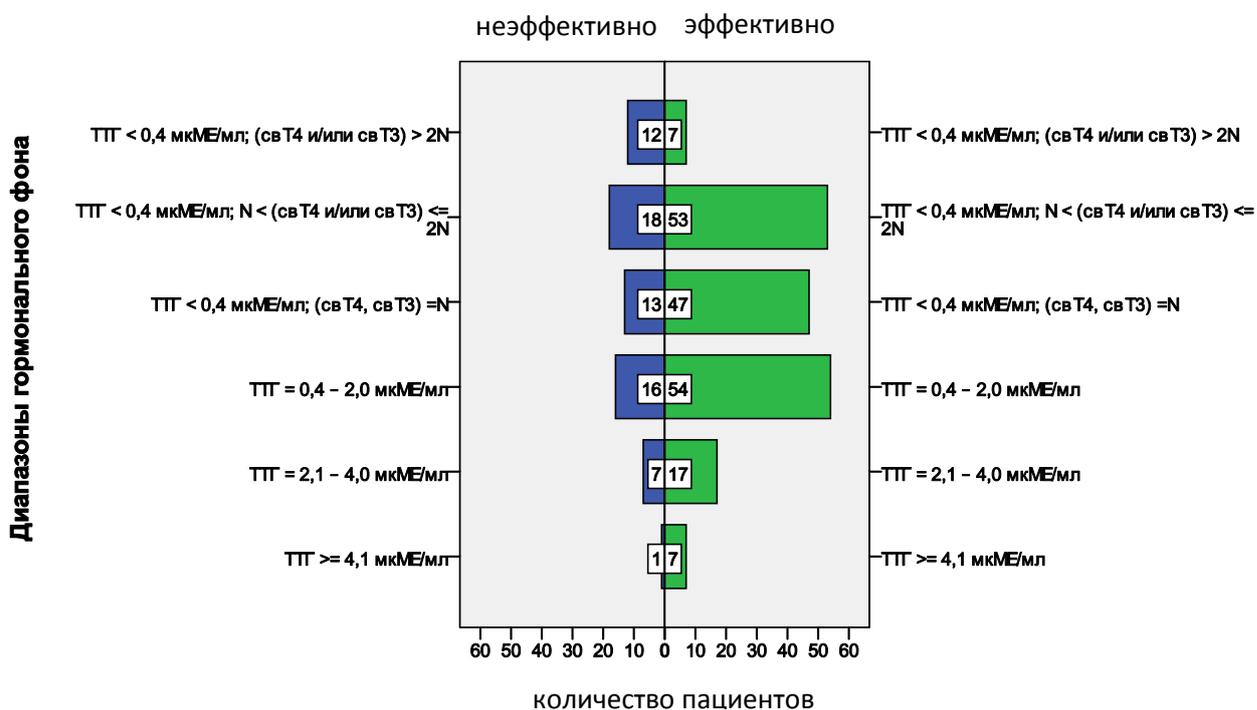


Рисунок 37. Гистограмма распределения числа пациентов исследования в разных диапазонах гормонального фона в зависимости от результата терапии

На основе результатов, проиллюстрированных на рисунке 36 и 37 можно сделать вывод, что наиболее эффективным оказалось лечение пациентов со значениями гормонального фона при ТТГ $<0,4$ мкМЕ/мл при свТ4 и свТ3 больше нормы, но не превышающие двукратной нормы. Однако приемлемым диапазоном для проведения терапии являются также значения, в интервалах: ТТГ = $0,4 - 2,0$ мкМЕ/мл; ТТГ $<0,4$ (свТ3 и/или свТ4 норма). В данном исследовании проведение радионуклидного лечения при значениях ТТГ более $4,0$ мкМЕ/мл было статистически не сравнимо с остальными диапазонами концентрации гормонального фона. Полученные результаты позволяют говорить о возможности проведения терапии при гипотиреозе, однако в условиях повышенной метаболической активности тиреоидной ткани по данным ТСГ и в особых клинических ситуациях, либо при невозможности отложить терапию

3.4.6. Осложнения РЙТ при использовании различных диапазонов терапевтических активностей

Одной из поставленных задач исследования был анализ частоты возникновения местных лучевых осложнений при проведении терапии в различных диапазонах активности терапевтического нуклида. Результаты представлены в таблице 27.

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 5,510$; ст.св = 2; $p=0,05$) различия в частоте осложнений между пациентами разных групп статистически незначимы, как и коэффициент сопряженности ($r = 0,146$ при знч. (2-сторон) = $0,064$) оказался статистически незначимым, что говорит об отсутствии однозначной связанности между вводимой активностью радиоактивного йода и встречаемостью осложнений.

Радионуклидное лечение с применением диапазона активностей от 180 до 499 МБк уступает по эффективности средней и высокодозной терапии. Вместе с тем, как следует из результатов, приведенных в таблице 27 и на рисунке 38, частота местных осложнений при проведении лечения в различных режимах

использования активности радиоактивного йода достоверных различий в группах не имела.

Таблица 27. Сравнение частоты осложнений РИТ в ранние посттерапевтические сроки у пациентов в трех группах

			Осложнения		Итого
			Нет	Есть осложнения	
Группа	1	Частота	43	13	56
		%	76,8%	23,2%	100,0%
	2	Частота	47	28	75
		%	62,7%	37,3%	100,0%
	3	Частота	71	50	121
		%	58,7%	41,3%	100,0%
Итого	Частота	161	91	252	
	%	63,9%	36,1%	100,0%	

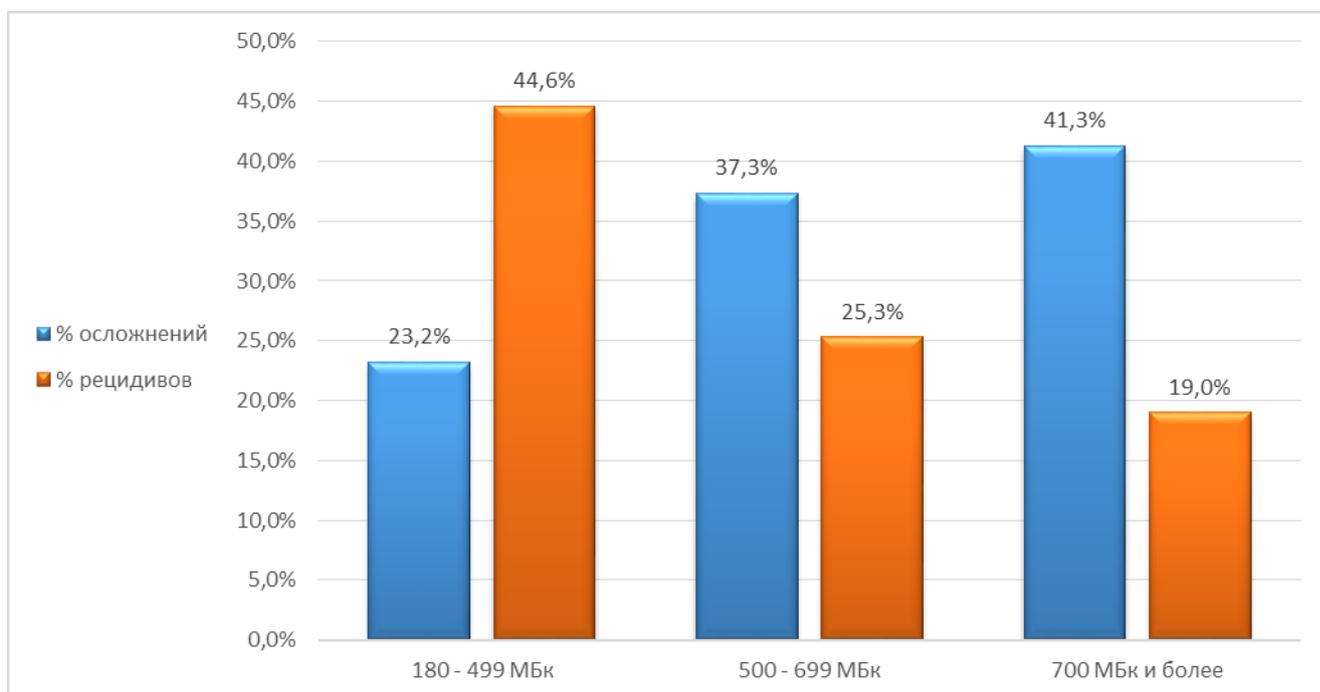


Рисунок 38. Диаграмма распределения частоты осложнений и рецидивов БГ по группам пациентов

При сравнительно одинаковой безопасности лечения частота развития рецидива во второй группе выше, чем в группе с применением высоких активностей, что в конечном счете увеличивает суммарную эффективную нагрузку при повторной терапии у данной категории больных.

Помимо общей частоты возникновения осложнений в зависимости от вводимой активности, проанализировано влияние исходных анатомических и функциональных особенностей ЩЖ перед лечением на выявление отдельных местных лучевых реакций.

Зависимость частоты возникновения отека передней поверхности шеи от объема ЩЖ представлена на рисунке 39.

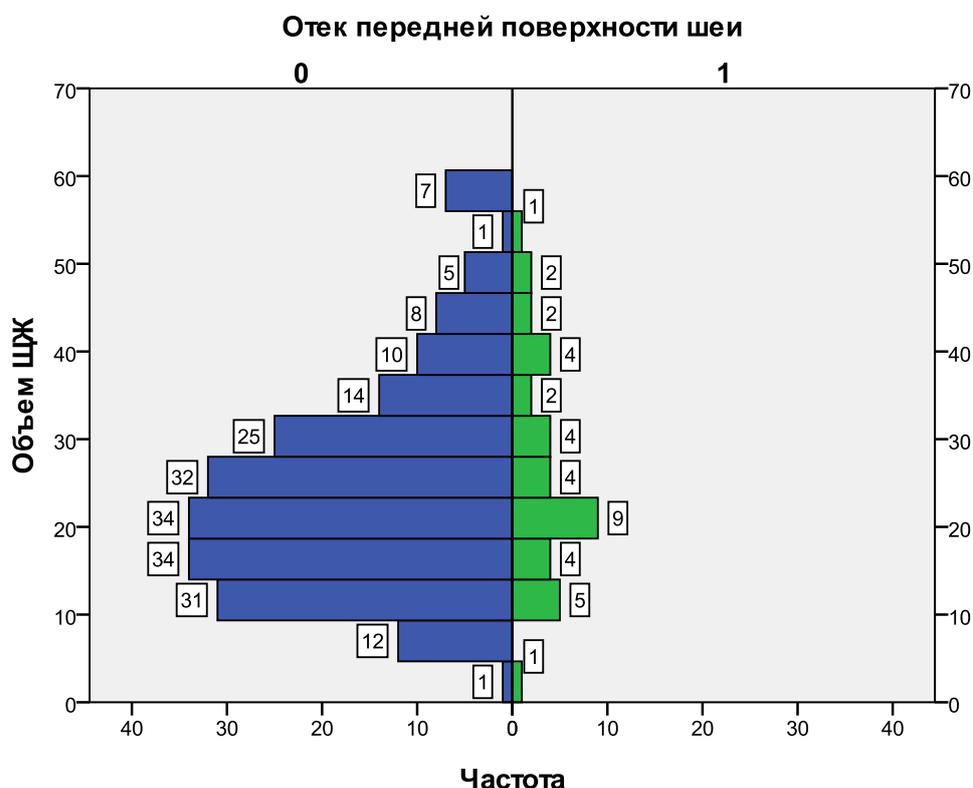


Рисунок 39. Взаимосвязь частоты отека передней поверхности шеи и объема ЩЖ перед лечением (0 - отека нет, 1 - отек есть)

Коэффициент корреляции Пирсона ($r = 0,066$ при знч. (2-сторон) = $0,298$) оказался ничтожно малым и статистически незначимым, что свидетельствует об отсутствии зависимости между объемом ЩЖ и частотой отека шеи у пациентов.

Встречаемость осложнений в зависимости от диапазона тиреоидных гормонов перед лечением представлена в таблице 28.

Согласно критерию Хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 3,677$; ст.св = 5; $p = 0,05$) различия в частоте осложнений между пациентами с разными диапазонами гормонального фона статистически незначимы, т.е. зависимость между частотой осложнений и диапазоном гормонального фона отсутствует. Коэффициент сопряженности (Contingency Coefficient = 0,120 при знч. (2-сторон) = 0,597) показал, что связь между частотой осложнений и диапазоном гормонального фона мала и статистически незначима. Наименьшее число осложнений было выявлено у пациентов, проходивших лечение в интервале концентрации тиреоидных гормонов при ТТГ <0,4 мкМЕ/мл (свТ4 и/или свТ3) более нормы, но не больше двух норм.

Таблица 28. Частота встречаемости местных лучевых осложнений в зависимости от различных диапазонов гормонального фона перед лечением

Диапазон гормонального фона		Наличие осложнений		Итого
		нет	есть	
ТТГ от 4,1 мкМЕ/мл	Частота	4	4	8
	%	50,0%	50,0%	100,0%
ТТГ 2,1 – 4,0 мкМЕ/мл	Частота	26	17	43
	%	60,5%	39,5%	100,0%
ТТГ 0,4 – 2,0 мкМЕ/мл	Частота	31	20	51
	%	60,8%	39,2%	100,0%
ТТГ <0,4 мкМЕ/мл (свТ4 и свТ3 норма)	Частота	36	24	60
	%	60,0%	40,0%	100,0%
ТТГ <0,4 мкМЕ/мл (свТ4 и/или свТ3 больше нормы)	Частота	51	20	71
	%	71,8%	28,2%	100,0%
ТТГ <0,4 мкМЕ/мл (свТ4 и/или свТ3 больше 2х нормы)	Частота	13	6	19
	%	68,4%	31,6%	100,0%
Итого	Частота	161	91	252
	%	63,9%	36,1%	100%

Проведенный анализ безопасности РЙТ не выявил различий в частоте встречаемости местных осложнений при различных режимах назначения терапевтической активности. Так же не выявлено корреляции между возникновением отдельных видов лучевых реакций и исходными анатомическими и функциональными параметрами ЩЖ. А также следует отметить, что все осложнения имели преходящий характер и к третьему месяцу динамического наблюдения не беспокоили ни одного пациента. Приведенное соотношение безопасности лечения к эффективности обосновывают выбор в пользу применения высокодозной РЙТ.

Таким образом следует отметить, что гипотиреоз – как цель лечения болезни Грейвса, при использовании высоких активностей радиоактивного йода в диапазоне от 700 до 1000 МБк был достигнут в 81% случаев ($p=0,001$).

Применение данного режима назначения активностей показало в 2,3 раза меньшую частоту рецидивов, чем при выполнении радиойодтерапии активностями в диапазоне от 180 до 499 МБк ($p=0,001$, OR 3.4, ДИ [1.714 – 6.889])

Анализ влияния исходных анатомических и функциональных характеристик тиреоидной ткани на результат радионуклидного лечения выявил значения объема ЩЖ, захвата радиоактивной метки при ТСГ и удельной активности Тс-99m-пертехнетата при которых проведение терапии наиболее эффективно.

Выполнение радионуклидного лечения при объеме ЩЖ более 40 мл сопряжено с резким снижением результативности, поэтому у данной категории больных обосновано планирование ступенчатой радиойодтерапии.

Эффективность радионуклидного лечения в разных интервалах значений захвата радиоактивной метки перед терапией имело статистически значимые различия ($p<0,05$), однако влияние носит нелинейный характер зависимости. Проведение радионуклидного лечения при показателях тиреосцинтиграфии в диапазоне, превышающем референсные значения (более 4%) и до 5-кратного их увеличения включительно (до 20%), дало хорошие результаты среди всех пациентов исследования. Так же отмечено, что при одинаковом уровне захвата радиоактивной метки – более результативной оказалась высокодозная

радиойодтерапия с применением активностей более 700 МБк, при равных показателях безопасности.

Значение удельной активности, превышающее 0,52%/мл, также сопряжено с более высокой эффективностью лечения ($B=0,222$, $t\text{-value}=3,605$). При этом использование более высоких диапазонов активности радиоактивного йода – повышает успешность терапии.

Диапазон концентрации тиреоидных гормонов, соответствующий эутиреозу и тиреотоксикозу, исключая двукратное превышение свободных фракций тироксина и трийодтиронина, является наиболее благоприятным для проведения успешного радионуклидного лечения. Лабораторные показатели, соответствующие гипотиреозу, также могут быть рассмотрены в качестве допустимых для лечения, однако только в сочетании с полноценной подготовкой пациента к терапии и подтверждением данного факта повышенной активностью железы при помощи тиреосцинтиграфии.

Проведение радионуклидного лечения показало одинаковую безопасность при применении низких активностей в диапазоне до 180 до 499 МБк, средних активностей в интервале от 500 до 699 МБк и высокодозной радиойодтерапии с использованием 700 МБк и более. При этом возникновение осложнений не имело достоверной корреляции с объемом щитовидной железы или ее активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Грейвса или диффузный токсический зоб – аутоиммунное заболевание, которое является наиболее частой причиной тиреотоксикоза в регионах с нормальным потреблением йода. Данная патология имеет высокую социальную значимость, так как большинство пациентов – люди трудоспособного возраста от 20 до 50 лет. Некорректное лечение, или его отсутствие может явиться причиной инвалидности.

В последние десятилетия изменился характер течения болезни Грейвса – отмечается рост количества пациентов с манифестацией и рецидивом заболевания, уменьшение периода ремиссии на фоне консервативной терапии. Вследствие этого необходимо усовершенствование радикальных методов лечения больных с диффузным токсическим зобом.

Целью исследования было повышение положительных результатов радиойодтерапии у пациентов с болезнью Грейвса и персонализация подхода к назначению терапевтической активности в зависимости от исходных лабораторных и инструментальных показателей перед радионуклидным лечением.

В рамках поставленных задач: оценить непосредственные результаты радиойодтерапии болезни Грейвса в зависимости от активности терапевтического нуклида; выявить влияние исходных функциональных и анатомических особенностей щитовидной железы на эффективность лечения; определить диапазон концентрации тиреоидных гормонов, наиболее благоприятный для положительного исхода терапии; оценить безопасность различных режимов радионуклидного лечения, а также зависимость частоты осложнений от размеров щитовидной железы и ее функциональной активности, – изучались данные лабораторной диагностики, результаты ультразвукового исследования и тиреосцинтиграфии с $Tc-99m$ -пертехнетатом, проводился расчет удельной активности захвата радионуклидной метки к единице объема щитовидной железы.

Проводился анализ влияния различных исходных характеристик тиреоидной ткани на итог терапии, а также сравнение эффективности лечения при использовании низких активностей от 180 до 499 МБк, средних активностей в диапазоне от 500 до 699 МБк и высоких активностей радиоактивного йода от 700 МБк и более. Определялся оптимальный диапазон значений гормонального фона для проведения успешной терапии. Оценивалась безопасность лечения при различных режимах назначения активности радиоактивного йода, а также влияние анатомических и функциональных характеристик тиреоидной ткани на частоту возникновения осложнений.

Для осуществления поставленных задач проведен анализ результатов обследования и лечения 252 пациентов с верифицированным диагнозом болезни Грейвса. В исследуемой выборке представлено 200 женщин (79,4%) и 52 мужчины (20,6%). Возраст начала заболевания колебался в диапазоне от 13 до 80 лет, что в среднем составило $38,9 \pm 13,2$ лет. Длительность течения болезни Грейвса до проведения радионуклидного лечения находилась в интервале от 1 года до 45 лет, что в среднем составило $6,96 \pm 5,26$ лет. Влияния данных параметров на исход лечения было статистически незначимо и составляло ($p=0,873$; $p=0,787$; $p=0,846$) соответственно.

У всех исследуемых пациентов радиойодтерапия была выполнена впервые. Большинство больных перед проведением радионуклидного лечения получали полный курс консервативной терапии препаратами тиамазола и/или пропилтиоурацила, их количество составило 249 человек (98,8%). У 21 исследуемого (8,3%), в связи с отсутствием ремиссии и выявленным рецидивом тиреотоксикоза на фоне отмены антитиреоидных лекарственных средств, в качестве радикальной терапии проведено хирургическое лечение, которое также не привело к гипотиреозу. Только трое больных (1,2%) в исследуемой выборке не проходили предварительный курс тиреостатической терапии и в качестве первого метода выбрали радионуклидное лечение.

Согласно имеющимся данным о различном воздействии предшествующей тиреостатической терапии препаратами пропилтиоурацила и тиамазола на

успешность радиойодтерапии, во всех трех группах был проведен анализ соотношения эффективности радионуклидного лечения от приема каждого препарата по отдельности. Использование пропилтиоуроцила было сопряжено с недостоверно большей частотой неблагоприятных исходов ($p=0,641$), а прием тиамазола в качестве антитиреоидного лекарственного средства с меньшей ($p=0,728$). Таким образом выявлено, что статистически значимой зависимости между исходом РЙТ и приемом данных тиреостатических препаратов в настоящем исследовании не прослеживается ($p>0,05$).

После предварительной подготовки пациентов к лечению, заключавшейся в соблюдении низкоiodной диеты и отмены тиреотропных лекарственных средств (тиамазол, пропилтиоуроцил, L-тироксин, препараты йода), больным выполнялась радиойодтерапия.

Перед госпитализацией проводился сбор анамнеза, физикальные методы обследования с акцентом на выявление симптомов декомпенсации тиреотоксикоза на фоне болезни Грейвса, выполнялась лабораторная диагностика гормональных маркеров гипертиреоза, ультразвуковое исследование щитовидной железы, а также тиреосцинтиграфия с использованием Tc-99m-пертехнетата и расчетом степени захвата радиоактивной метки в процентах от счета над всем телом.

После перорального введения рассчитанной активности радиоактивного йода, в течение 3 – 4 дней пациенты находились на «закрытом» режиме до достижения норм радиационной безопасности, согласно НРБ – 99/2009.

Проводился контроль за возникновением местных лучевых реакций радионуклидного лечения в ранние посттерапевтические сроки. Из описанных в литературе осложнений в данном исследовании встречалась тошнота, отек передней поверхности шеи и отечность слюнных желез.

С целью профилактики местных лучевых реакций все пациенты за 30 минут до введения радиоактивного йода принимали 15 мл антацидного лекарственного средства с целью защиты слизистой желудка, а также антигистаминные препараты с первых суток лечения, на срок 3 – 4 дня для профилактики отечности

передней поверхности шеи. С той же целью, у больных с объемом ЩЖ, превышающим 40 мл и функциональной активностью ткани по данным ТСГ более 20% относительно счета над всем телом (выше пятикратного порога референсных значений), превентивно назначались нестероидные противовоспалительные лекарственные средства. При ухудшении состояния или возникновении жалоб на отек передней поверхности шеи, чувство удушья на фоне превентивной терапии, а также пациентам с клиническими проявлениями тяжелого тиреотоксикоза назначались препараты глюкокортикостероидов (преднизолон). С целью профилактики сиалоаденита и чувства дискомфорта в виде отечности слюнных желез с первого дня после введения радиоактивного йода больные использовали продукты, усиливающие саливацию (в основном цитрусовые фрукты, кислые конфеты).

Для оценки эффективности терапии осуществлялась динамика показателей гормонального фона в течение 12 и более месяцев. Целью лечения было достижение гипотиреоза. Сохранение тиреотоксикоза, эутиреоза, а также транзиторный характер гипотиреоза расценивалось как неудовлетворительный результат терапии.

В качестве фактора с заведомо низкой эффективностью лечения рассматривалось значение объема ЩЖ, превышающее 60 мл, – данные больные не были включены в исследование. В связи с противоречивыми данными о влиянии гормонального фона на результаты РЙТ, пациенты, у которых на момент проведения терапии регистрировался гипертиреоз с концентрацией свободных гормонов ЩЖ, превышающей двукратный порог, рассматривались отдельно от других больных с декомпенсированным тиреотоксикозом.

В первую группу были включены 56 пациентов, проходивших лечение с помощью низких активностей терапевтического нуклида в интервале от 180 до 499 МБк. Частота эффективно проведенной терапии в первой группе составила 55,4% (n=25).

Для возможности сравнения эффективности лечения при различных значениях размера тиреоидной ткани, исходные показатели объема щитовидной

железы всех пациентов исследования были разделены на интервалы с равным количеством наблюдений.

При показателях объема ЩЖ до 22,6 мл достижение цели лечения наблюдалось у пациентов от 60 до 81,8% 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 активностью.

Радионуклидное лечение, проведенное при значениях тиреосцинтиграфии в диапазоне гиперфункции от 4 до 20% от счета над всем телом, имело высокую результативность, превышающую показатель в 60%. У пациентов, которым терапия была выполнена при показателях захвата Тс-99m-пертехнетата более пятикратного превышения нормальных значений (более 20%) – частота неудовлетворительных результатов лечения составила 81,3% ($p=0,001$; $OR=10.11$; 95% ДИ [2.1-55.39]). Эти данные подтверждают теорию об ускоренном выведении радиоактивного нуклида и, соответственно, уменьшении времени терапевтического взаимодействия при повышенном метаболизме тиреоидной ткани, что диктует необходимость введения большей активности I-131 у данной категории больных на этапе терапии.

Для оценки совместного влияния исходного размера и функциональной активности ЩЖ на результат РЙТ был произведен расчет удельной активности нуклида Тс-99m-пертехнетата на единицу объема тиреоидной ткани.

Радионуклидная терапия у пациентов со значениями данного показателя в диапазоне от 0,52 до 0,71%/мл оказалась наиболее успешной по сравнению с остальными исследуемыми в первой группе ($p=0,015$; $OR=11,429$; 95% ДИ [1.29 – 258.91]). Вероятно, что у этой категории больных было максимальное накопление радиоактивного нуклида при проведении лечения. Количество больных с благоприятными исходами встречалось с одинаковой частотой как в диапазоне от 0,05 до 0,52%/мл, так и при значениях в интервале от 0,72 до 2,68 %/мл, что наиболее вероятно связано с недостаточной введенной активностью у последних.

Была выдвинута гипотеза, что повышение вводимой активности I-131 у пациентов с удельной активностью Тс-99m-пертехнетата более 0,71 %/мл будет сопряжена с увеличением частоты благоприятных исходов, что использовалось в дальнейшем при расчетах.

У пациентов со значениями свободных фракций гормонов ЩЖ, превышающих двукратную норму (более 40 пмоль/мл для свТ4 и 11,6 пмоль/мл для свТ3), частота благоприятных исходов РЙТ составила 25%. Во избежание утяжеления соматического состояния после радионуклидного лечения, у данной категории больных назначались препараты глюкокортикостероидов (преднизолон) в ранний срок после терапии, а в амбулаторном звене иногда и тиреостатические лекарственные средства. Также следует отметить, что с этой же целью – снижение вероятности усиления тиреотоксикоза – часть пациентов, проходивших лечение при данном диапазоне значений свТ3 и свТ4, попали в первую группу в связи с уменьшением запланированной активности радиоактивного йода. Вследствие вышеперечисленного не достигалось достаточной концентрации терапевтического нуклида в ткани ЩЖ для реализации цели лечения. Однако статистически значимых различий в эффективности терапии между пациентами 1 группы с различным исходным диапазоном гормонального фона не выявлено ($p=0,06$).

Резюмируя полученные данные о влиянии различных характеристик ЩЖ на эффективность радиойодтерапии в первой группе, следует сделать вывод: проведение лечения в данном интервале терапевтических активностей дало максимальный результат у пациентов с объемом ЩЖ до 22,6 мл ($p=0,015$), гиперфункцией тиреоидной ткани по данным ТСГ от 4 до 20% от счета над всем телом ($p=0,001$), а также показателями удельной активности Тс-99m-пертехнетата в интервале от 0,52 до 0,71 %/мл ($p=0,015$). Статистически значимых различий в эффективности терапии в зависимости от диапазона гормонального фона среди пациентов первой группы выявлено не было ($p>0,05$).

Осложнением после терапии у исследуемых было возникновение сиалоаденита (8,9%, $n=5$) и отека передней поверхности шеи (8,9%, $n=5$), которые

наблюдались с одинаковой частотой. У большинства пациентов первой группы (76,8%, n=43) местные лучевые реакции после терапии отмечены не были.

Вторую группу составили 75 больных, которым было выполнено радионуклидное лечение с использованием средних терапевтических активностей в диапазоне от 500 до 699 МБк. Радиойодтерапия в исследуемой группе была эффективной у 74,7% пациентов.

Проведенный сравнительный анализ результативности лечения между первой и второй группой свидетельствует в пользу повышения результативности терапии при использовании более высоких активностей I-131 ($p=0,025$; OR=2.37; 95% ДИ [1.06–5.34]).

Достижение цели РЙТ во 2 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, что объясняется применением более высоких активностей по сравнению с первой группой. Однако статистически значимых различий в частоте благоприятных исходов терапии между больными второй группы с разными диапазонами значений объема ЩЖ выявлено не было ($p>0,05$).

Анализ зависимости результатов терапии во второй группе от степени активности тиреоидной ткани по данным ТСГ перед введением радиоактивного йода выявил, что увеличение захвата радиоактивной метки Tc-99m-пертехнетата сопряжено с повышением эффективности лечения.

У пациентов с показателями захвата Tc-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.

Рассмотрев частоту рецидивов при проведении РЙТ в различных диапазонах удельной активности Tc-99m-пертехнетата на 1 мл ЩЖ, следует отметить, что значения в интервале от 0,52 %/мл и выше, являются предиктором успешного лечения во второй группе в большинстве случаев.

У исследуемых второй группы результативность терапии в диапазоне значений удельной активности Тс-99m-пертехнетата от 0,52 до 2,68%/мл составила от 83,3 до 100%, что явилось статистически значимым повышением эффективности при сравнении с частотой благоприятных исходов в интервале от 0,05 до 0,51%/мл ($p=0,005$; OR=6.545; ДИ [1.528 – 29.495]).

Достижение целевых результатов терапии при значениях данного показателя от 0,52 до 0,71%/мл у пациентов с применением низких (180 – 499 МБк) и средних (500 – 699 МБк) активностей было соизмеримо высоким ($p=1,0$).

У больных первой группы, проходивших РЙТ при показателях удельной активности в диапазоне от 0,72%/мл и выше, благоприятный исход наблюдался в 50% случаев, а эффективность терапии во второй группе составила от 86,7 до 100%, что явилось статистически значимым повышением результативности ($p=0,001$; OR=15,0; 95% ДИ [2.37–120.7]). Таким образом, высказанная гипотеза о повышении успешности терапии у пациентов с более высокой удельной активностью Тс-99-пертехнетата нашла свое подтверждение при применении более высоких активностей I-131.

Соотнесение уровня гормонального фона и благоприятных исходов радионуклидной терапии во второй группе отобразило, что эффективным лечение было во всех диапазонах концентрации тиреоидных гормонов, исключая значения, превышающие двукратную норму свТ3 и/или свТ4. Резкое повышение частоты рецидивов в данном интервале гормонального фона наблюдается вследствие тяжелого соматического состояния пациентов и, связанного с ним, назначения сопроводительной терапии глюкокортикостероидами. Однако статистически значимых отличий в эффективности терапии при различных интервалах значений тиреоидных гормонов выявлено не было ($p>0,05$).

Резюмируя данные о влиянии анатомо-функциональных характеристик ЩЖ перед проведением лечения во второй группе, следует отметить, что при сопоставимых с первой группой критериях увеличение вводимой терапевтической активности привело к повышению эффективности радиойодтерапии ($p=0,025$).

Сравнение результатов лечения между пациентами 2 группы, проходившими РЙТ при различных исходных размерах тиреоидной ткани, статистически значимых различий в эффективности не выявило. Однако частота благоприятных результатов при показателях объема ЩЖ более 22,6 мл была значительно выше во второй группе, чем в первой ($p=0,012$; $OR=3.967$; 95% ДИ [1,258 – 12.827]).

Оптимальные значения для выполнения радионуклидного лечения во второй группе наблюдались у пациентов с показателями тиреосцинтиграфии, превышающими 12% ($p=0,002$) и значениями удельной активности Тс-99m-пертехнетата $\geq 0,52$ %/мл ($p=0,005$).

Проведение РЙТ во всех интервалах гормонального фона показало сопоставимую эффективность. Исключение составляет диапазон концентрации свободных гормонов ЩЖ, двукратно превышающий порог референсных значений свТ3 и свТ4, а также выполнение радионуклидной терапии у пациентов со значениями ТТГ, соответствующими гипотиреозу при «заблокированной» ткани ЩЖ по данным тиреосцинтиграфии.

Осложнения не наблюдались у большей части больных второй группы (73,3%, $n=47$), а возникновение отека слюнных желез и передней поверхности шеи наблюдалось с соответствующей частотой в 14,7 и 9,3% ($n=11$; $n=7$), что статистически сопоставимо с первой группой.

В третью группу был включен 121 пациент, которым проводилась высокодозная радиойодтерапия, с применением активностей от 700 до 1000 МБк. Благоприятным лечение оказалось у 81% больных, а частота рецидивов была в 1,8 раза меньше, чем при использовании интервала активностей от 180 до 699 МБк ($p=0,01$; $OR=2.155$; 95% ДИ [1.16– 4.02]).

Проведен анализ влияния анатомических характеристик тиреоидной ткани на результат терапии в 3 группе. Введение радиоактивного йода пациентам с объемом ЩЖ в диапазоне до 40 мл с частотой от 75 до 95% сопряжено с эффективным лечением ($p=0,012$; $OR=3.967$; 95% ДИ [1.258–12.827]). Однако, так же, как и во второй группе, количество благоприятных исходов, у пациентов 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.

Вместе с тем, при сравнении успешности лечения во всех трех группах, при аналогичных анатомических параметрах тиреоидной ткани, выявлено повышение эффективности при использовании высокодозной радиойодтерапии ($p < 0,05$).

Благоприятные результаты лечения наблюдались в третьей группе пациентов при проведении радионуклидной терапии во всех исследуемых диапазонах сцинтиграфии с частотой от 80 до 95,2%. Незначительное снижение эффективности выявлено при нормальных и превышающих пятикратную норму показателях захвата Тс-99m-пертехнетата, и составляет 71,4% в обоих интервалах. Статистически значимого влияния степени захвата Тс-99m-пертехнетата перед лечением на успешность терапии в третьей группе не выявлено, но при сравнении частоты благоприятных исходов у пациентов с соответствующими параметрами сцинтиграфии 2 и 3 группы отмечается повышение эффективности при использовании высокодозного режима радиойодтерапии.

Анализ данных о взаимосвязи удельной активности и исхода терапии в третьей группе показал, что превышение значения 0,51 %/мл сопряжено с увеличением частоты благоприятных результатов до 88,9%, что сопоставимо с результатами во второй и первой группе.

При выполнении РЙТ активностями более 700 МБК также отмечено статистически значимое повышение успешности лечения у пациентов с показателем удельной активности $\leq 0,51$ %/мл по сравнению с аналогичными пациентами первых двух групп.

В диапазоне значений удельной активности от 0,05 до 0,51 %/мл разницы между эффективностью терапии у больных в 1 и во 2 группе не выявлено ($p=1,0$), в то время как при выполнении высокодозной РЙТ успешность лечения составляет от 66,7 до 75,9%, что статистически значимо и составляет ($p=0,013$; OR=3.74; 95% ДИ [1.256–11.354]) при сравнении с первой группой и ($p=0,024$; OR=3.274; 95% ДИ [1.076–10,131]) при сравнении со второй группой.

Таким образом, согласно сравнительному анализу эффективности, у пациентов с низкой удельной активностью $\leq 0,51\%/мл$ целесообразно выполнение высокодозной РЙТ.

Проведена оценка влияния концентрации гормонов ЩЖ на частоту благоприятных исходов при использовании активностей I-131 более 700 МБк. Наиболее эффективным диапазоном значений явились показатели ТТГ= 0,4–2,0 мкМЕ/мл и при ТТГ <0,4 мкМЕ/мл при референсных значениях концентрации свободных гормонов ЩЖ ($p=0,029$ и $p=0,026$ соответственно).

Как и в первых двух группах, радионуклидная терапия, проведенная при концентрации свТ3 и/или свТ4, превышающей двукратную норму, была сопряжена с максимальным количеством неудовлетворительных результатов. Однако, прослеживается четкая связь неэффективности лечения у данных больных с назначением препаратов глюкокортикоидного ряда и анти тиреоидных лекарственных средств 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.

С момента введения радиоактивного йода пациенты находились под наблюдением с целью выявления местных лучевых реакций. При использовании режима высокодозной РЙТ, также, как и в группах с применением низких и средних активностей, у большинства пациентов осложнения не наблюдались (58,7%, $n=71$).

Согласно поставленным задачам, проведен анализ безопасности терапии при назначении различных активностей радиоактивного йода. Помимо этого, оценено влияние анатомических, функциональных характеристик ЩЖ и концентрации тиреоидных гормонов перед лечением на частоту местных осложнений радиойодтерапии.

Встречаемость лучевых реакций в ранние посттерапевтические сроки при использовании низких, средних и высокодозных режимов назначения

активностей составила 23,2%, 37,3 % и 41,3% соответственно и была сопоставима. Не было выявлено корреляционной зависимости между вводимой терапевтической активностью и частотой возникновения местных осложнений ($p>0,05$). Наблюдаемые лучевые реакции в виде отечности передней поверхности шеи не имели значимой взаимосвязи с исходным объемом щитовидной железы, степенью захвата радиоактивной метки по данным ТСГ или концентрацией тиреоидных гормонов ($p>0,05$).

Таким образом, в исследовании было показано, что наиболее эффективным режимом радикального лечения болезни Грейвса является назначение высокодозного радионуклидного лечения ($p=0,01$; OR=2.155; 95% ДИ [1.16 – 4.02]) по сравнению с использованием низких и средних активностей радиоактивного йода в диапазоне от 180 до 699 МБК.

Для достижения целевого результата терапии – гипотиреоза, оптимальными характеристиками тиреоидной ткани перед лечением является объем ЩЖ до 40 мл включительно ($p=0,000$; OR=10.7; 95% ДИ [4.17–29.2]), захват радионуклидной метки по данным сцинтиграфии от 12 до 20% включительно от счета над всем телом ($p=0,002$; OR=3.161; 95% ДИ [1.44–7.086]) и удельная активность Тс-99m-пертехнетата $\geq 0,52$ %/мл ($p=0,000$; OR=7.015; 95% ДИ [3.76–13.15]).

Выполнение радиойодтерапии дало наилучшие результаты 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]).

Приемлемо проведение лечения в интервале лабораторных значений, соответствующих гипотиреозу, при условии повышенной активности ткани ЩЖ по данным сцинтиграфии.

Радионуклидное лечение больных, находящихся в состоянии тиреотоксикоза с превышением двукратного верхнего порога свободных фракций Т3 и/или Т4,

сопряжено с максимальным риском неудовлетворительных результатов терапии ($p=0,001$; $OR=5.55$; 95% ДИ [1.9–16.5]). Среди пациентов, проходивших лечение в данном диапазоне концентрации гормонов ЩЖ, неэффективной оказалась терапия у тех больных, которым назначались тиреостатические лекарственные средства и препараты глюкокортикоидов в ранний посттерапевтический период. Это были больные с тяжелыми проявлениями тиреотоксикоза, большим объемом ЩЖ, а также высокой активностью тиреоидной ткани более 20% по данным сцинтиграфии.

Таким образом, у пациентов с выраженной декомпенсацией тиреотоксикоза, со значениями свободных фракций гормонов ЩЖ, превышающими двукратный порог референсных значений, а также у больных с исходным объемом тиреоидной ткани более 40 мл проведение радионуклидной терапии сопряжено с резким снижением эффективности. У данной категории больных обосновано планирование ступенчатой радиойодтерапии.

Радикальное радионуклидное лечение показало одинаковую безопасность при применении низкой, средней и высокой активности терапевтического нуклида. Возникновение осложнений не имело четкой корреляции с исходным объемом щитовидной железы, ее активностью по данным сцинтиграфии с $Tc-99m$ -пертехнетатом или уровнем гормонального фона.

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 Тс-99m-пертехнетатом и концентрацией тиреоидных гормонов перед лечением ($p > 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с болезнью Грейвса при планировании радикальной радиойодтерапии 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, имеющихся 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 радиойодтерапией 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 радиойодтерапии.

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 радиойодтерапией высокими активностями от 700 МБк и выше. Временной промежуток между проведением курсов радионуклидного лечения зависит от клинической ситуации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреологическая (руководство). – М.: Медицина, 2007. – 816 с.
2. Батаева Р.С. Значение метода трехмерной эхографии в оценке объема щитовидной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Р.С. Батаева; М., 2004. – 119 с.
3. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: МИА, 2010. – 3-е изд. – 872 с.
4. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. – СПб.: Питер, 2001. – 2-е изд. – 416 с.
5. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. – СПб.: Питер, 2006. – 3-е изд. – 368 с.
6. Вандерпамп М. Эпидемиология нарушения функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоза. – М., 2009. – №2. – 14 с. [Электронный ресурс]. URL: http://thyronet.rusmedserv.com/files/165/2009_2.pdf, свободный (дата обращения 12.01.2017).
7. Ванушко В.Э. Современные аспекты хирургического лечения наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы / автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.03 / В.Э. Ванушко; М., 2006. – 39 с.
8. Газизова Д.О., Васичкин С.В., Харкенин П.О., Фомин Д.К., Чупина Л.П., Кожокару А.Б., Шевченко Н.С. Тиреотоксический криз. Редкие появления и трудности своевременной диагностики // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2015. – № 1. – С. 59–67.
9. Гарбузов П.И. Радиойодтерапия заболеваний щитовидной железы (диффузный токсический зоб, рак щитовидной железы): Аналитический обзор. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rosoncoweb.ru/library/radiology/007.pdf>, свободный (дата обращения 13.01.2017).
10. Гогитидзе Н.Н. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба: дис. канд. мед. наук: 14.00.27 / Н.Н. Гогитидзе; М., 2003. – 123 с.

11. Дедов В.И., Дедов И.И., Степаненко В.Ф. Радиационная эндокринология. – М.: Медицина, 1993. – 223 с.
12. Дедов И.И. Эндокринология: учебник для мед. вузов / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 430 с.
13. Дедов И.И. Схемы лечения. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2007. – 301 с.
14. Дора С.В., Красильникова Е.И., Баранова Е.И., Григорьева Е.А., Гудиева М.Б., Волкова А.Р. Изменение характера течения болезни Грейвса в Санкт-Петербурге за период с 1970 по 2010 гг. // КЭТ. – 2012. – № 2. – С.59–63.
15. Дрозд В.М. Методические основы использования ультразвукового метода определения размеров щитовидной железы у детей // Медицинские Новости. – 1999. – № 80. – С. 66–68.
16. Захарова С.М., Паша С.П., Фадеев В.В., Корнев А.А., Мельниченко Г.А. Сцинтиграфия щитовидной железы в диагностике многоузлового эутиреоидного зоба и функциональной автономии щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т.2. – № 1. – С. 51–60.
17. Злобин А.И. Профилактика интраоперационных осложнений при хирургическом лечении диффузно-токсического зоба: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / А.И. Злобин; М., 2010. – 23 с.
18. Исаева А.Г. Применение плазмафереза при диффузном токсическом зобе и изучение его влияния многие гормональные и иммунологические показатели. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.med2000.ru/perevod/article243.htm>, свободный (дата обращения 28.01.2017).
19. Ишейская М.С., Слепцов И.В., Семенов А.А. Использование фиксированной активности I131 для лечения пациентов с болезнью Грейвса в амбулаторном режиме // Клиническая и Экспериментальная тиреоидология. – 2013. – Т.9. – № 1. – С. 38–41.
20. Калинин А.П., Каменьев А.А., Юрина Т.М. Значение плазмафереза в хирургии токсического зоба // Гравитационная хирургия. – 1983. – № 3. – С. 105-107

21. Комердус И.В. Оптимизация лечения радиоактивным йодом больных тиреотоксикозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03 / И.В. Комердус; М., 2008. – 26 с.
22. Кухтенко Ю.В. Современные принципы диагностики и хирургического лечения послеоперационного рецидивного зоба: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03 / Ю.В. Кухтенко; Волгоград, 2004. – 25 с.
23. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. – М.: БИНОМ, 2001.
24. Лукомский Г.И., Годжелло М.А. Кинетическое моделирование плазмафереза для предоперационной подготовки больных с тиреотоксикозом Москва. – М.: Практическая медицина, 2009. – 352 с.
25. Мамаева С.К. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба и прогноз его результатов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / С.К. Мамаева; М., 2008. – 26 с.
26. Матвеев А.В., Носковец Д.Ю. Фармакокинетическое моделирование и дозиметрическое планирование радиойодтерапии тиреотоксикоза // Вестник Омского университета. – 2014. – № 4. – С.57–64.
27. Мельниченко Г.А., Мурашко Л.Е., Клименченко Н.И., Малясова С.И. Заболевание щитовидной железы и беременность // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т.3. – № 3. – С. 145–150.
28. Мельниченко Г.А., Удовиченко О.В., Шведова А.Е. Эндокринология. Типичные ошибки практического врача. – М.: Практическая Медицина, 2014. – 3-е изд. – 188 с.
29. Мироевская А.С. Экспериментальное обоснование индивидуального дозиметрического планирования радиойодтерапии: дис. ... канд. физ.-мат. наук: 01.04.01 / А.С. Мироевская; Обнинск, 2003. – 133 с.
30. Митьков В.В. Трехмерная эхография в оценке объема щитовидной железы / В.В. Митьков, Р.С. Батаева, М.Д. Митькова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – № 4. – С. 35–41.

31. Морган Дж.Э., Мэгид С.М., и др. Клиническая анестезиология. – М.: БИНОМ, 2003. – Т.3. – 304 с.
32. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под. ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – В 2-х т. – Томск: STT, 2004. – Т.2. – 294–307 с.
33. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под. ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – В 2-х т. – Томск: STT, 2010. – Т.1. – 290 с.
34. Неймарк И.И., Дударев В.А. Предоперационная подготовка плазмаферезом больных диффузным токсическим зобом с непереносимостью антитиреоидных препаратов // Проблемы эндокринологии. – 1986. – № 3. – С. 24–27.
35. Петунина Н.А. Прогностические факторы и оптимизация методов лечения диффузного токсического зоба: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.03 / Н.А. Петунина; М., 2004. – 48 с.
36. Практическая эндокринология / под ред. Г.А. Мельниченко. – М.: Практическая медицина, 2009. – 352 с.
37. Руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. П.Е.С. Пальмера. – М.: Медицина, 2000. – 324 с.
38. Румянцев П.О., Корнев С.В. История появления терапии радиоактивным йодом // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т.11. – № 4. – С. 51–55.
39. Сметанина Л.И. Ультразвуковая диагностика щитовидной железы // Лечащий врач. – 1998. – № 2. – С. 18–20.
40. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Пестрицкая Е.А. Высокодозная радиойодтерапия болезни Грейвса // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2013. – №. 13. [Электронный ресурс]. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/galushko_v13.htm, свободный (дата обращения: 20.02.2017).
41. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Подольхова Н.В., Борисова О.А., Назаров А.А. Радионуклидная терапия у больных дифференцированным раком щитовидной железы группы низкого риска прогрессирования // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2012. – № 12. – С. 87–91.

42. Справочник по клинической эндокринологии / под ред. Е.А. Холодовой, Т.В. Мохарт, Л.И. Даниловой, Е.П. Демитчик. – Минск: Беларусь, 2004. – 542 с.
43. Султаналиев Т.А., Зельцер М.Е., Тлеуф Б.Д., Козлова М.А., Аманбаев С.М., Искаков А.С. К вопросу о хирургическом лечении щитовидной железы. “Патология щитовидной железы” Секция хирургия эндокринной системы. Тезисы второго конгресса Ассоциации хирургов им. Пирогова – М.: Практическая медицина, 2012. – 389 с.
44. Трунин Е.М. Диффузный токсический зоб. Комплексная диагностика, консервативная терапия, хирургическое лечение. – М.: Интеллект, 2006. – 182 с.
45. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. – М.: Видар, 2005. – 240 с.
46. Фадеев В.В., Корселадзе Е.А. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению тиреотоксикоза Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т.7. – № 4. – С. 8–18.
47. Фомин Д.К., Тарарухина О.Б., Халиль Е.Ф., Зубовская А.Г., Назаров А.А. Радиоизотопное сканирование в выявлении гипер- и гипотиреоза // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – Т.4. – №12. [Электронный ресурс]. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/zubovs_v12.htm, свободный (дата обращения 17.01.2017).
48. Цыб А.Ф., Древаль А.В., Гарбузов П.И. Радиойодтерапия тиреотоксикоза. Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
49. Цыб А.Ф., Паршин В.С., Нестайко Г.В. и др. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. – М.: Медицина, 1997. – 332 с.
50. Чухраева О.Н. Оценка кровотока в щитовидной железе при ее диффузных заболеваниях по данным ультразвуковой доплерографии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / О.Н. Чухраева; Хабаровск, 2007. – 131 с.

51. Шеремета М.С. Эндокринная офтальмопатия: диагностика, особенности течения после радиойодтерапии болезни Грейвса: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / М.С. Шеремета; М., 2010. – 102 с.
52. Шестакова Г.В., Ефимов А.С., Стронгин Л.Г., Карпенко С.Н., Вл.В. Шкарин. Предикторы исходов радиойодтерапии болезни Грейвса // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т.6. – № 3. – С. 48–53.
53. Шидловская Н.В. Течение беременности и перинатальные исходы при диффузном токсическом зобе: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Н.В. Шидловская; М., 2009. – 145 с.
54. Шилин Д.Е. Клинические аспекты ультразвуковой диагностики заболеваний щитовидной железы // SonoAce-International, 2001. – №8. – С. 3–10.
55. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / под ред. А.И. Кубарко, S. Yamashita. – Минск; Нагасаки, 1998. – 368 с.
56. Эндокринная хирургия: руководство / под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
57. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
58. Al-Adhami A., Craig W., Krukowski Z.H. Quality of life after surgery for Graves' disease: comparison of those having surgery intended to preserve thyroid function with those having ablative surgery // Thyroid. – 2012. – № 22(5). – P. 494–500.
59. Aleksić A.Z., Aleksić Ž., Manić S., Mitov V., Jolić A. Thyroid-stimulation hormone-receptor antibodies as a predictor of thyrosuppressive drug therapy outcome in Graves' disease patients // Medicinski Pregled. – 2014. – № 67(9-10). – P. 305–311.
60. Alexander E.K., Larsen P.R. High dose ¹³¹I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Vol.87. – № 3. – P. 1073–1077.
61. Al-Kaabi J. M. et al. Radioactive iodine in the treatment of Graves' disease // Saudi medical journal. – 2002. – Vol.23. – №. 9. – P. 1049–1053.
62. Almeida R.F., Comarella A.P., Silveira M.B., Silva A.R., Ferri Casini A. Plasmapheresis before thyroidectomy in a patient with thyrotoxicosis and hepatotoxicity

by propylthiouracil: case report // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. – 2013. – № 57(4). – P. 322–326.

63. Andrade V.A., Gross J.L., Maia A.L. Effect of Methimazole Pretreatment on Serum Thyroid Hormone Levels after Radioactive Treatment in Graves' Hyperthyroidism // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1999. – Vol.84. – №. 11. – P. 4012–4016.

64. Antonutti R., Fontes-Dislaire I., Rumeau J.L., Mutter D., Fourtanier G. Experimental study of monopolar electrical and ultrasonic dissection [Abstract, Article in French] // *Annales de Chirurgie*. – 2001. – Vol.126. – № 4. – P. 330–335.

[Электронный ресурс]. URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Antonutti+R.%2C+Fontes-](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Antonutti+R.%2C+Fontes-Dislaire+I.%2C+Rumeau+J.+L.%2C+Mutter+D.%2C+Fourtanier+G.,)

[Dislaire+I.%2C+Rumeau+J.+L.%2C+Mutter+D.%2C+Fourtanier+G.,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Antonutti+R.%2C+Fontes-Dislaire+I.%2C+Rumeau+J.+L.%2C+Mutter+D.%2C+Fourtanier+G.,) СВОБОДНЫЙ

(дата обращения 07.01.2017).

65. Aydin F., Sipahi M., Budak E.S., Oner A.O., Demirelli S., Erkilic M., Gungor F. Role of Tc-99m pertechnetate for remnant scintigraphy, post-thyroidectomy, and serum thyroglobulin and antithyroglobulin antibody levels in the patients with differentiated thyroid cancer // *Annals of nuclear medicine*. – 2016. – Vol.30. – № 1. – P. 60–67.

66. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American thyroid association and American association of clinical endocrinologists // *Endocrine Practice*. – 2011. – № 17(3). – P. 456–520.

67. Bal C.S., Kumar A., Pandey R.M. A randomized controlled trial to evaluate the adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism // *Thyroid*. – 2002. – Vol.12. – № 5. – P. 399–405.

68. Bellini P., Marinetti E., Arreghini A. et al. Treatment of maternal hyperthyroidism and fetal goiter // *Minerva Gynecology*. – 2000. – Vol. 52. – № 1-2. – P. 25–27.

69. Bernard D., Desruet M.D., Wolf M., Roux J., Boin C., Mazet R., Gallazzini C., Calizzano A., Vuillez J.P., Allenet B., Fagret D. Radioiodine therapy in benign thyroid

disorders. Evaluation of French nuclear medicine practices // *Annals of Endocrinology (Paris)*. – 2014. – № 75(4). – P. 241–246.

70. Braga M. et al. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial // *Thyroid*. – 2002. – Vol.12. – № 2. – P. 135–139.

71. Brix T.H. et al. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two danish twin cohorts 1 // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2001. – Vol.86. – №. 2. – P. 930–934.

72. Burch H.B., Wartofsky L., Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 1993. – № 22. – P. 263–277.

73. Burrow G.N., Golden I.N. Maternal thyrotoxicosis /Endotext/ com 2002, Chapter 1 Section 5, P. 1 15.

74. Čepková J., Horáček J., Vižďa J., Doležal J. Radioiodine treatment of Graves' disease – dose/response analysis // *Acta medica (Hradec Kralove)*. – 2014. – № 57(2). – P. 49–55.

75. Chang T.C., Hong C.T., Chang S.L., Hsieh H.C., Liaw K.Y., How S.W. Correlation between sonography and pathology in thyroid diseases // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 1990. – № 89(9). – P. 777–783.

76. Crawford D.C., Flower M.A., Pratt B.E., Hill C., Zweit J., McCready V.R., Harmer C.L. Thyroid volume measurement in thyrotoxic patients: comparison between ultrasonography and iodine-124 positron emission tomography // *European Journal of Nuclear Medicine*. – 1997. – Vol.24. – № 12. – P. 1470–1478.

77. Czarnywojtek A., Warmuz-Stangierska I., Zdanowska J., Florek E., Zgorzlewicz M., Ruchała M., Stangierski A., Sowiński J. Smoking and thyroid disease--review of literature // *Przegląd Lekarski*. – 2009. – № 66(10). – P. 878–881.

78. Davies T.F. Newer Aspects of Graves' Disease // *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1997. – Vol.11. – P. 431–601.

79. De Souza M.V.L. et al. The effect of propylthiouracil on the efficacy of radioiodine (I-131) therapy in graves hyperthyroidism // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. – 2006. – Vol.50. – № 6. – P. 1088–1095.
80. Dean D.S., Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules // *Best practice and research. Clinical endocrinology and metabolism*. – 2008. – № 22(6). – P. 901–911.
81. Demers L.M., Spencer C.A. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease // *Thyroid*. – 2003. – Vol.13. – P. 57–67.
82. El-Kareem M.A., Derwish W.A., Moustafa H.M. Response rate and factors affecting the outcome of a fixed dose of RAI-131 therapy in Graves' disease: a 10-year Egyptian experience // *Nuclear Medical Community*. – 2014. – № 35(9). – P. 900–907.
83. Esposito G. Initial radioiodine administration: when to use it and how to select the dose // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2014. – № 43(2). – P. 385–400.
84. Feroci F., Rettori M., Borrelli A., Coppola A., Castagnoli A., Perigli G., Cianchi F., Scatizzi M. A systematic review and meta-analysis of total thyroidectomy versus bilateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease // *Surgery*. – 2014. – № 155(3). – P. 529–540.
85. Gastaldi R., Poggi E., Mussa A., Weber G., Vigone M.C., Salerno M., Delvecchio M., Peroni E., Pistorio A., Corrias A. Graves disease in children: thyroid-stimulating hormone receptor antibodies as remission markers // *The Journal of pediatrics*. – 2014. – № 164(5). – P. 1189–1194.
86. Gulzar Z., Jana S., Young I., Bukberg P., Yen V., Naddaf S., Abdel-Dayem H.M. Neck and whole-body scanning with 5-mCi dose of (123) I as diagnostic tracer in patients with well-differentiated thyroid cancer // *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. – 2000. – Vol.7. – № 4. – P. 244–249.
87. Gupta S.K., Mcgrath S., Rogers K., et al. Fixed dose (555 MBq; 15 mCi) radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: outcome and its predictors // *International Medical Journal*. – 2010. – № 40(12). – P. 854–857.

88. Hautzel H. et al. Qualitative and quantitative impact of protective glucocorticoid therapy on the effective ¹³¹I half-life in radioiodine therapy for Graves disease // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2010. – Vol.51. – № 12. – P. 1917–1922.
89. Hernández-Jiménez S. et al. Radioiodine treatment in autoimmune hyperthyroidism: analysis of outcomes in relation to dosage // *Archives of medical research*. – 2007. – Vol.38. – № 2. – P. 185–189.
90. Hertz S., Roberts A. Radioactive iodine as an indicator in thyroid psychology. V. The use of radioactive iodine in the differential diagnosis of two types of Graves' disease // *Journal of Clinical Investigation*. – 1942. – Vol.21. – № 1. – P. 31–32.
91. Heyes C., Nolan R., Leahy M., Gebauer K. Treatment-resistant elephantiasic thyroid dermopathy responding to rituximab and plasmapheresis // *The Australasian Journal of Dermatology*. – 2012. – № 53(1). – P. e1–4.
92. Hiromatsu Y., Eguchi H., Tani J., Kasaoka M., Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history // *Internal Medicine*. – 2014. – № 53(5). – P. 353–360.
93. Isgoren S. et al. Radioiodine therapy in Graves' disease: Is it possible to predict outcome before therapy? // *Nuclear medicine communications*. – 2012. – Vol.33. – № 8. – P. 859–863.
94. Jameson J. L., Weetman A. P. Disorders of the thyroid gland // *Harrison's principles of internal medicine* / ed. by Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S., et. al. – 17th ed. – N.Y.: McGraw-Hill, 2008. – P. 2234.
95. Kalinyak J.E., Mcdougall I.R. How should the dose of iodine-131 be determined in the treatment of Graves' hyperthyroidism? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – № 88(3). – P. 975–977.
96. Krohn T., Hänscheid H., Müller B., Behrendt F.F., Heinzl A., Mottaghy F.M., Verburg F.A. Maximum dose rate is a determinant of hypothyroidism after ¹³¹I therapy of Graves' disease but the total thyroid absorbed dose is not // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – № 99(11). – P. 4109–4115.

97. Kung A.W.C., Yau C.C., Cheng A.C.K. The action of methimazole and L-thyroxine in radioiodine therapy: a prospective study on the incidence of hypothyroidism // *Thyroid*. – 1995. – Vol.5. – № 1. – P. 7–11.
98. Kurzynska A., Przybylik-Mazurek E., Węgrzynowicz K., Morzywołek A., Wieczorek A., Żarnowska M., Hubalewska-Dydejczyk A. Influence of selected endogenous and environmental factors on the course and complications of Grave's disease // *Przegląd Lekarski*. – 2014. – № 71(12). – P. 672–676.
99. Lantz M., Planck T., Asman P., Hallengren B. Increased TRAb and/or low anti-TPO titers at diagnosis of graves' disease are associated with an increased risk of developing ophthalmopathy after onset // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. – 2014. – № 122(2). – P. 113–117.
100. Laurberg P., Nygaard B., Andersen S., Carlé A., Karmisholt J., Krejbjerg A., Pedersen I.B., Andersen S.L.J. Association between TSH-Receptor Autoimmunity, Hyperthyroidism, Goitre, and Orbitopathy in 208 Patients Included in the Remission Induction and Sustenance in Graves' Disease Study // *Journal of Thyroid Research*. – 2014. – Vol.2014. – P. 1–6.
101. Lewis A., Atkinson B., Bell P., et al. Outcome of 131I therapy in hyperthyroidism using a 550 MBq fixed dose regimen // *Ulster Medical Journal*. – 2013. – № 82(2). – P. 85–88.
102. Liu C.J. et al. Efficiency analysis of using tailored individual doses of radioiodine and fine tuning using a low-dose antithyroid drug in the treatment of Graves' disease // *Nuclear medicine communications*. – 2011. – Vol.32. – № 3. – P. 227–232.
103. Liu M., Jing D., Hu J., Yin S. Predictive factors of outcomes in personalized radioactive iodine ((131)I) treatment for Graves' disease // *American Journal of Medical Science*. – 2014. – № 348(4). – P. 288–293.
104. Liu X., Qiang W., Liu X., Liu L., Liu S., Gao A., Gao S., Shi B. A second course of antithyroid drug therapy for recurrent Graves' disease: an experience in endocrine practice // *European Journal of Endocrinology*. – 2015. – № 172(3). – P. 321–326.

105. Matoviü M. Preparation for radioiodine therapy: how to increase therapeutic efficacy and accelerate unbound radioiodine excretion // *Vojnosanitetski Pregled.* – 2013. – № 70(5). – P. 504–510.
106. McDougall I.R., Iagaru A. Thyroid Stunning: Fact or Fiction? // *Seminars in Nuclear Medicine.* – 2011. – № 41(2). – P. 105–112.
107. Meller J., Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* – 2002. – Vol.29. – № 2. – P. S425–S438.
108. Metso S. et al. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism // *Clinical endocrinology.* – 2004. – Vol.61. – № 5. – P. 641–648.
109. Miljić D., Stojanović M., Ješić R., Bogadnović G., Popović V. Role of plasma exchange in autoimmune hyperthyroidism complicated by severe tiamazol-induced cholestatic jaundice // *Transfusion and Apheresis Science.* – 2013. – № 49(2). – P. 354–356.
110. Min S.H., Phung A., Oh T.J., Han K.S., Kim M.J., Kim J.M., Lee J.H., Park Y.J.. Therapeutic Plasmapheresis Enabling Radioactive Iodine Treatment in a Patient with Thyrotoxicosis // *Journal of Korean Medical Science.* – 2015. – № 30(10). – P. 1531–1534.
111. Montesano T., Toteda M., D'Apollo R., Di Nicola A.D., Acqualagna G., Ciancamerla M., Ticconi F., Ugolini F., Filesi M., Ronga G. 131I therapy and Graves' disease in a long term observation: euthyroidism is a suitable goal. Our experience // *La Clinica Terapeutica.* – 2014. – № 165(2). – P. e139–144.
112. Okamura K., Sato K., Fujikawa M., Bandai S., Ikenoue H., Kitazono T. Remission after potassium iodide therapy in patients with Graves' hyperthyroidism exhibiting thionamide-associated side effects // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2014. – № 99(11). – P. 3995–4002.
113. Pasimeni G., Caroli F., Spriano G., Antonini M., Baldelli R., Appetecchia M. Refractory thyrotoxicosis induced by iodinated contrast agents treated with therapeutic plasma exchange. A case report // *Journal of Clinical Apheresis.* – 2008. – № 23(2). – P. 92–95.

114. Peters H., Fischer C., Bogner U., Reiners C., Schleusener H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated ¹³¹I activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study // *European Journal of Clinical Investigation*. – 1995. – № 25(3). – P. 186–193.
115. Pilarska K., Czekalski S., Syrenicz A., Andrzejewska W., Ciechanowicz A., Krzystolik Z. Individual choice of treatment in patients with progressive infiltrative ophthalmopathy in Graves-Basedow disease // *Polski Tygodnik Lekarski*. – 1993. – № 48(27-28). – P. 609–611.
116. Pusuwan P. et al. A prospective randomized study of the efficacy and cost-effectiveness of high and low dose regimens of I-131 treatment in hyperthyroidism // *Journal of the Medical Association of Thailand*. – 2011. – Vol.94. – № 3. – P. 361.
117. Reiners C. Radioiodine therapy of Graves' disease--quality assurance and radiation protection // *Zeitschrift fur arztliche Fortbildung und Qualitätssicherung*. – 1999. – Vol.93. – P. 61–66.
118. Ruchała M. et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism in patients with low thyroid iodine uptake // *Nuclear Medicine Review*. – 2005. – Vol.8. – № 1. – P. 28–32.
119. Sanyal D. et al. Early treatment with low fixed dose (5 mCi) radioiodine therapy is effective in Indian subjects with Graves' disease // *Journal of the Indian Medical Association*. – 2008. – Vol.106. – № 6. – P. 360–1, 372.
120. Schneider D.F., Sonderman P.E., Jones M.F., Ojomo K.A., Chen H., Jaume J.C., Elson D.F., Perlman S.B., Sippel R.S. Failure of radioactive iodine in the treatment of hyperthyroidism // *Annals of Surgical Oncology*. – 2014. – № 21(13). – P. 4174–4180.
121. Shivaprasad C., Prasanna Kumar K.M. Long-term carbimazole pretreatment reduces the efficacy of radioiodine therapy // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – № 19(1). – P. 84–88.
122. Sisson J.C., Freitas J., McDougall I.R., Dauer L.T., Hurley J.R., Brierley J.D., Edinboro C.H., Rosenthal D., Thomas M.J., Wexler J.A., Asamoah E., Avram A.E., Milas M., Greenlee C. Radiation Safety in the Treatment of Patients with Thyroid Diseases by Radioiodine ¹³¹I: Practice Recommendations of the American Thyroid Association // *Thyroid*. – 2011. – № 21(4). – P. 335–346.

123. Solbiati L., Volterrani L., Rizzato G., Bazzocchi M., Busilacci P., Candiani F., Ferrari F., Giuseppetti G., Maresca G., Mirk P., et al. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound // *Radiology*. – 1985. – № 155(1). – P. 187–191.
124. Stefanic M., Karner I. Thyroid peroxidase autoantibodies are associated with a lesser likelihood of late reversion to hyperthyroidism after successful non-ablative treatment of Graves' disease in Croatian patients // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2014. – № 37(1). – P. 71–77.
125. Szumowski P., Abdelrazek S., Kociura Sawicka A., et al. Radioiodine therapy for Graves" disease - retrospective analysis of efficacy factors // *Endokrynologia Polska*. – 2015. – № 66(2). – P. 126–131.
126. Taher M.A., Loken M.K., Bantle J.P. Radioiodine therapy in thyrotoxicosis // *Journal of the Indian Medical Association*. – 1991. – Vol.89. – № 4. – P. 86–88.
127. Tarantini B. et al. Effectiveness of radioiodine (¹³¹I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2006. – Vol.29. – № 7. – P. 594–598.
128. Thyroid international. – 2011. – Vol.2. – P. 10–11. [Электронный ресурс] URL: http://www.thyrolink.com/merck_serono_thyrolink/en/images/105_020%20Thyroid_inter_2_2011_WEB_tcm1553_84954.pdf, Version, свободный (дата обращения 20.01.2017).
129. Tomer Y. Unraveling the genetic susceptibility to autoimmune thyroid diseases: CTLA-4 takes the stage // *Thyroid*. – 2001. - № 11(2). – P. 167–169.
130. Turton D.B., Silverman E.D., Shakir K.M.M. Time interval between the last dose of propylthiouracil and I-131 therapy influences cure rates in hyperthyroidism caused by Graves' disease // *Clinical nuclear medicine*. – 1998. – Vol.23. – № 12. – P. 810–814.
131. Vaidya B., Wright A., Shuttleworth J., Donohoe M., Warren R., Brooke A., Gericke C.A., Ukoumunne O.C. Block & replace regime versus titration regime of antithyroid drugs for the treatment of Graves' disease: a retrospective observational study // *Clinical Endocrinology (Oxf)*. – 2014. – № 81(4). – P. 610–613.

132. Vignati A.A. planar method to estimate the thyroid volume // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2005. – № 32. – P. 744.
133. Walter M.A. et al. Different strategies to overcome the effect of carbimazole on high-and low-dose radioiodine therapy: results from continuous dose–effect models // *European journal of clinical investigation*. – 2009. – Vol.39. – № 1. – P. 51–57.
134. Watson A.B., Brownlie B.E., Frampton C.M., Turner J.G., Rogers T.G. Outcome following standardized 185 MBq dose 131I therapy for Graves' disease // *Clinical Endocrinology (Oxf)*. – 1988. – № 28(5). – P. 487–496.
135. Wiersinga W.M., Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy // *Thyroid*. – 2002. – № 12(10). – P. 855–860.
136. Willegaignon J. et al. Graves' disease radioiodine therapy: Choosing target absorbed doses for therapy planning // *Medical physics*. – 2014. – Vol.41. – №. 1. – P. 1–6.
137. Wing D.A., Millar L.K., Koonings P.P., et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1994. – Vol.170. – P. 90–95.
138. Yamanouchi K., Minami S., Hayashida N., Sakimura C., Kuroki T., Eguchi S. Predictive factors for intraoperative excessive bleeding in Graves' disease // *Asian Journal of Surgery*. – 2015. – № 38(1). – P. 1–5.
139. Yamanouchi K., Minami S., Hayashida N., Sakimura C., Kuroki T., Eguchi S. Predictive factors for intraoperative excessive bleeding in Graves' disease // *Asian Journal of Surgery*. – 2015. – № 38(1). – P. 1–5.
140. Yanagawa T. et al. Human histocompatibility leukocyte antigen-DQA1* 0501 allele associated with genetic susceptibility to Graves' disease in a Caucasian population // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1993. – Vol.76. – №. 6. – P. 1569–1574.
141. Yau J.S.Y. et al. Usage of a fixed dose of radioactive iodine for the treatment of hyperthyroidism: one-year outcome in a regional hospital in Hong Kong // *Hong Kong Medical Journal*. – 2009. – Vol.15. – № 4. – P. 267–273.

142. Zhang J.Y., Li S.M., Leng J.L., Chen Y.J., Pu J., Li J.M., Pang F.X., Huang Y.H., Nong J., Cen Y.Z., He H., Li R., Wei L.N., He H.Y. Changes of the spectrum on thyroid disease after the ten-year implementation of universal salt iodization in Guangxi Zhuang Autonomous Region // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2013. – № 34(10). – P. 970–974.