

На правах рукописи



Трухин Алексей Андреевич

МЕТОДЫ И СРЕДСТВА ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-
ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В АППАРАТНО-ПРОГРАММНОМ
КОМПЛЕКСЕ РАДИОЙОДТЕРАПИИ ТИРЕОТОКСИКОЗА ЧЕЛОВЕКА

Специальность 2.2.12 – Приборы, системы и изделия медицинского
назначения

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата технических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».

Научный руководитель: **Никитаев Валентин Григорьевич**
доктор технических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Корневский Николай Алексеевич**, доктор технических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго-Западный государственный университет», заведующий кафедрой биомедицинской инженерии;

Черных Алексей Николаевич, кандидат технических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», лаборатория протонной лучевой терапии Отдела ядерной медицины Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий, старший научный сотрудник.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва.

Защита диссертации состоится 28 декабря 2022 г. в 10:00 часов на заседании Диссертационного совета 24.2.331.09 при Московском государственном техническом университете имени Н.Э. Баумана в зале Ученого совета Главного учебного корпуса по адресу: 105005, г. Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГТУ им. Н.Э. Баумана и на сайте www.bmstu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просьба направлять по адресу: 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1, МГТУ им. Н.Э. Баумана, ученому секретарю диссертационного совета 24.2.331.09.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.т.н., доцент



Самородов Андрей
Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Распространенность заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) составляет 35–45 % в популяции Российской Федерации и занимает второе место среди эндокринной патологии. Тиреотоксикоз составляет 0,3–0,5 % заболеваний щитовидной железы, в абсолютных числах 120–200 случаев на 100 тыс. населения. За период с 2009 по 2018 гг. медиана заболеваемости тиреотоксикозом составила 15,5 случая на 100 тыс. населения, а медиана ежегодного прироста – 0,3 случая на 100 тыс. населения.

Тиреотоксикоз может быть опасен развитием тяжелых осложнений, таких как, эндокринная орбитопатия, нарушения сердечно-сосудистой и центральной нервной систем и развитием острых критических состояний. Одним из радикальных методов устранения гиперпродукции гормонов ЩЖ, наравне с хирургическим удалением, является радионуклидная терапия I-131.

Согласно требованиям норм радиационной безопасности Российской Федерации (НРБ-99/2009) – медицинское облучение должно быть основано на необходимости достижения терапевтического эффекта при наименьших возможных уровнях облучения человека.

Разработка методов и средств повышения эффективности лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии тиреотоксикоза человека является одной из важных задач Национального Федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий», Национального проекта «Здравоохранение» Российской Федерации (Указ Президента от 07.05.2018 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»).

Удовлетворение требованиям регуляторов и экспертных ассоциаций к эффективности лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии тиреотоксикоза I-131 человека обосновывает необходимость разработки новых методов и средств повышения эффективности сбора, съёма, обработки данных человека и мониторинга показателей эффективности радиойодтерапии тиреотоксикоза человека.

Степень разработанности темы:

В последние два десятилетия происходит переход к новому методу терапии I-131 человека с тиреотоксикозом, основанном на применении абляционных, индивидуальных дозировок РФЛП I-131 для достижения состояния стойкого гипотиреоза. Результаты множества проведенных исследований показали, что достижение состояния эутиреоза человеком после проведения радиойодтерапии отличается частым развитием рецидивов, и приводит к назначению повторного курса радиойодтерапии.

Неотъемлемой частью радиойодтерапии с применением абляционных активностей являются инструментальные методы визуализации, такие как ультразвуковая диагностика ЩЖ, скintiграфия ЩЖ с I-131. Имманентно существуют различные модели фармакокинетики РФЛП I-131, технические

средства съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131, технических средств контроля качества съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131, приготовления дозировки РФЛП I-131 и другие.

Исследования в выбранной области выполняет ряд организаций по всему миру: EANM – Европейская ассоциация ядерной медицины, Royal Marsden Hospital (Sutton) – больница Роял Мардсен, IAEA – международное агентство по атомной энергетике, МРНЦ им. А.Ф. Цыба, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Philipps-Universität Marburg – Университет Марбурга, Helios Hospital Berlin-Buch – клиника Гелиос в пригороде Берлина, Portuguese Institute of Oncology of Lisbon – Институт онкологии Лиссабона и др. Описание методов и моделей повышения эффективности радиойодтерапии отмечено в работах: Климанова В.А., Матвеева А.В., Чабань Ю.М., Липановой Н.Н., Мамедовой Т.Р., Пестрицкой Е.А., Лысак Ю.В., Клепова А.Н., Наркевича Б.Я., Мадьярова А.В., Flux G., Verburg F.A. и др..

Описание технических средств съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131 дано в научных работах: Климанова В.А., Матвеева А. В., Чабань Ю.М., Липановой Н.Н., Клепова А.Н., Наркевича Б.Я. Flux G., Verburg F.A. и др.

Несмотря на успехи в области радиойодтерапии тиреотоксикоза человека, нерешенными остаются важные проблемы лечебно-диагностических процессов этого метода лечения: ошибка определения объёма щитовидной железы; несвоевременная отмена тиреостатических лекарственных препаратов; отсутствие подходящих по времени реализации методов и моделей съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131; отсутствие подходящих критериев достижения эффекта лечения; потери РФЛП I-131 при введении человеку; субъективизм специалистов, осуществляющих приготовление рабочих растворов РФЛП I-131 для введения человеку; недоступность методов и средств мониторинга показателей эффективности радиойодтерапии тиреотоксикоза человека.

Разработка и применение новых методов и средств для решения описанных проблем является актуальной научно-технической задачей.

Цель диссертационной работы – повышение эффективности лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии тиреотоксикоза человека.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. Определить перспективные подходы повышения эффективности лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии;
2. Разработать методы определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131, прогноза времени достижения безопасных уровней активности I-131 в организме человека для населения после введения индивидуальной дозировки РФЛП I-131 и модель фармакокинетики РФЛП I-131 человека в первые 48 часов после введения в организм человека;
3. Разработать модель аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии тиреотоксикоза;

4. Определить критерии достижения эффекта лечения при проведении радиойодтерапии I-131 тиреотоксикоза человека;

5. Разработать технические средства для автоматизированного приготовления дозровок РФЛП I-131 и мониторинга показателей эффективности радиойодтерапии тиреотоксикоза человека;

6. Экспериментально исследовать разработанные методы и средства в аппаратно-программном комплексе радиойодтерапии тиреотоксикоза человека.

Объектом исследования является аппаратно-программный комплекс радиойодтерапии тиреотоксикоза человека.

Предметом исследования являются методы и средства повышения эффективности лечебно-диагностических процессов в аппаратно-программном комплексе радиойодтерапии тиреотоксикоза человека.

Научная новизна:

1. Впервые разработаны методы определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131 и прогноза времени достижения безопасных уровней активности РФЛП I-131 в организме человека для населения после введения индивидуальной РФЛП I-131, модель фармакокинетики РФЛП I-131 человека, отличающиеся временным диапазоном реализации, которые позволяют в течении 48 часов дать рекомендацию лечащему врачу по назначению дозировки РФЛП I-131 и прогноз длительности пребывания человека в отделении радионуклидной терапии;

2. В ходе экспериментальных исследований впервые установлены критерии выбора метода определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131, в зависимости от общего объёма функционирующей ткани щитовидной железы, наличия эндокринной орбитопатии, рецидива тиреотоксикоза после снижения дозировки или отмены тиреостатических лекарственных препаратов, удельного индекса тиреоидного накопления ^{99m}Tc -пертехнетата, позволяющие минимизировать необоснованную лучевую нагрузку на человека при проведении радиойодтерапии;

3. Впервые разработаны технические средства: медицинский индивидуальный дозиметр, отличающийся возможностью выбора изотопа в составе радиофармацевтического лекарственного препарата; антропоморфный фантом эндокринной системы, отличающийся возможностью имитации распределения радиофармацевтического лекарственного препарата в эндокринных органах человека; устройство приготовления индивидуальной РФЛП I-131, отличающееся возможностью автоматизированного приготовления капсул и рабочих растворов РФЛП I-131, которые позволяют определить мощность поглощенной дозы в максимуме накопления РФЛП I-131 и поглощенную дозу за первые 48 часов в щитовидной железе после введения индивидуальной дозировки РФЛП I-131;

4. Предложена новая методика дозиметрического планирования радиойодтерапии тиреотоксикоза человека, отличающаяся временем выполнения, применением новых технических средств съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131, возможностью контроля качества съёма

данных фармакокинетики РФЛП I-131 и применением устройства приготовления индивидуальной дозировки РФЛП I-131, позволяющая повысить эффективность радиойодтерапии тиреотоксикоза человека до 93%.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Определены количественные характеристики фармакокинетики I-131 человека, позволяющие теоретически описать эффект воздействия I-131 на щитовидную железу;

2. Установлено и экспериментально подтверждено существование различий фармакокинетики РФЛП I-131 в щитовидной железе в зависимости от общего объёма щитовидной железы, что позволяет расширить границы практического применения предложенного аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии тиреотоксикоза человека;

3. Экспериментально подтверждено, что применение разработанных методов и средств повышения эффективности лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии тиреотоксикоза человека, позволяет снизить количество рецидивов тиреотоксикоза после проведения радиойодтерапии до 7 % и минимизировать необоснованную лучевую нагрузку. Результат достигается за счет учёта полученных прогностически достоверных медицинских данных человека, новых критериев достижения эффекта радиойодтерапии и разработанных технических средств;

4. На основании теоретических и экспериментальных исследований проведена модернизация аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии тиреотоксикоза человека, разработаны технические средства: медицинский индивидуальный дозиметр, антропоморфный фантом эндокринной системы, устройство автоматизированного приготовления индивидуальной активности I-131;

5. Материалы, представленные в диссертационной работе, используются в лечебно-диагностических процессах радиойодтерапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и образовательном процессе ИФИБ НИЯУ МИФИ.

Основные научные положения, выносимые на защиту:

1. Разработанные новые методы: определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131, съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131, прогноза времени достижения безопасных уровней активности I-131 в человеке для населения после введения индивидуальной дозировки РФЛП I-131 в первые 48 часов после введения в организм человека позволяют в течении 48 часов дать рекомендацию лечащему врачу по назначению дозировки РФЛП I-131 и прогноз длительности пребывания человека в отделении радионуклидной терапии;

2. Установленные критерии выбора метода определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131 в зависимости от общего объёма функционирующей ткани щитовидной железы, наличия эндокринной орбитопатии, рецидива после снижения дозировки или отмены тиреостатических лекарственных препаратов, удельного индекса тиреоидного накопления ^{99m}Tc -пертехнетата

позволяют снизить необоснованную лучевую нагрузку на человека при проведении радиойодтерапии тиреотоксикоза;

3. Разработанное устройство автоматизированного приготовления индивидуальной дозировки РФЛП I-131 позволяет приготовить индивидуальную дозировку РФЛП I-131 с отклонением в пределах 6,5 % от заданного значения оператором.

4. Новые технические средства: медицинский индивидуальный дозиметр, антропоморфный фантом эндокринной системы, позволяют определить мощность поглощенной дозы в максимуме накопления РФЛП I-131 и поглощенную дозу за первые 48 часов в щитовидной железе после введения индивидуальной дозировки РФЛП I-131;

5. Методика дозиметрического планирования с применением разработанного аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии тиреотоксикоза человека позволяет повысить эффективность радиойодтерапии тиреотоксикоза человека до 93 %.

Методы исследований, применявшиеся для решения поставленных задач: метод анализа литературных источников, методы системного анализа, метод эмиссионной визуализации, современные методы математического анализа, математической статистики и численные методы обработки и анализа изображений.

Обоснование и достоверность научных положений и выводов подтверждается: корректным применением подходов системного анализа при изучении современного состояния работ и нерешенных проблем в области радиойодтерапии тиреотоксикоза человека; использованием представительных выборочных совокупностей и заключений врачей-экспертов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; соответствием полученных в диссертационной работе данных, результатам работ зарубежных коллег; экспериментальной проверкой адекватности разработанных методов и средств лечебно-диагностического процесса радиойодтерапии I-131 тиреотоксикоза человека; успешным выполнением клинической апробации Министерства Здравоохранения № 2017-10-13 «Оказание медицинской помощи пациентам с тиреотоксикозом различной степени тяжести на основе индивидуального дозиметрического планирования терапии радиоактивным йодом» с 2017 по 2018 гг.

Проблемы и задачи, решенные в диссертации, соответствуют областям исследований специальности 2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения: п.3 – разработана модель аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии I-131 тиреотоксикоза человека; п.15 – разработана математическая модель фармакокинетики РФЛП I-131 человека в первые 48 часов после введения в организм человека и установлены критерии достижения эффекта лечения при проведении радиойодтерапии I-131 тиреотоксикоза человека; п.18 – разработаны методы определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131 при проведении радиойодтерапии I-131 тиреотоксикоза человека и технические средства мониторинга показателей эффективности радиойодтерапии тиреотоксикоза; п.19 –

разработан новый метод определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131 с применением новых технических средств съема данных фармакокинетики РФЛП I-131.

Внедрение и использование. Результаты диссертационной работы использованы в практической деятельности ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России при проведении радиойодтерапии I-131 тиреотоксикоза человека с диагностированным тиреотоксикозом, внедрены в образовательный процесс ИФИБ НИЯУ МИФИ, что подтверждается соответствующими актами о внедрении.

Апробация работы. Основные теоретические положения и научные результаты диссертации докладывались на научных конференциях: Вторая конференция молодых ученых, посвященная памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии и радиологии» (Обнинск, 2016), научный семинар в подразделении ядерной медицины Института Онкологии Португалии (Лиссабон, 2017), VI Международная молодежная научная школа-конференция «Современные проблемы физики и технологий» (Москва, 2017), Школа-конференция «Ильинские чтения» (Москва, 2018), научный семинар подразделения ядерной медицины Университетского госпиталя Марбурга (Марбург, 2018), VII-VIII Международная молодежная научная школа-конференция «Современные проблемы физики и технологий» (Москва, 2018-2019), научный семинар объединенного департамента физики Королевского госпиталя Мардсена (Саттон, 2019), XXV Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины» (Москва, 2019), IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021), XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов (Москва, 2022).

Техническое средство съема данных фармакокинетики I-131 «Медицинский индивидуальный дозиметр» назван выдающимся достижением российской науки в рамках ежегодного общего собрания членов РАН 2022.

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования представлены в 15 научных работах, из них 6 в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, 5 в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и индексируемых в Scopus, 1 в индексируемом научном издании в Scopus и Web of Science, 1 глава в монографии, 1 патент на изобретение, 1 патент на полезную модель. Общий объем опубликованных научных работ 10,63 п.л.

Личный вклад автора заключается в: проведении анализа современных методов и средств лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии, моделей характеристик фармакокинетики РФЛП I-131; разработке методов определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131 для проведения радиойодтерапии тиреотоксикоза человека, прогноза времени достижения безопасных уровней активности I-131 в организме человека для населения, модели фармакокинетики РФЛП I-131, критериев достижения эффекта радиойодтерапии тиреотоксикоза человека при ограниченном периоде съема

48 часами после введения РФЛП I-131; разработке модели аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии; съёме данных фармакокинетики РФЛП I-131 человека; разработке требований к медицинскому индивидуальному дозиметру, антропоморфному фантому эндокринной системы человека, техническому средству автоматизированного приготовления дозировок РФЛП I-131 и их ввод в эксплуатацию в отделении радионуклидной терапии.

В работах, выполненных в соавторстве, личный вклад автора состоял, в разработке основных методов, моделей и средств для повышения эффективности лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии тиреотоксикоза человека, получении и интерпретации экспериментальных результатов.

Структура диссертационной работы. Диссертационная работа состоит из оглавления, введения, четырех глав, общего вывода и заключения, списка принятых сокращений, списка литературы (133 наименования), благодарностей. Работа изложена на 140 страницах машинописного текста, содержит 71 рисунок и две таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении показана актуальность диссертационного исследования, выделены проблемы лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии, сформулирована цель, поставлены задачи, выделена научная новизна, представлены общие сведения о работе.

Первая глава посвящена анализу состоянию работ в области радиойодтерапии тиреотоксикоза человека, существующих методов, средств и критериев качества радиойодтерапии тиреотоксикоза человека, выявлению проблем лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии тиреотоксикоза человека. Приведена историческая справка о развитии методов и средств радиойодтерапии тиреотоксикоза человека.

Радиойодтерапия тиреотоксикоза человека сопряжена с рядом проблем повышающих риск рецидива тиреотоксикоза: ошибка определения объёма щитовидной железы; несвоевременная отмена тиреостатических лекарственных препаратов; отсутствие подходящих моделей съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131; отсутствие подходящих критериев достижения эффекта лечения; потери РФЛП I-131 при введении; дефицит высококвалифицированных специалистов, осуществляющих приготовление индивидуальных дозировок РФЛП I-131 для введения человеку; недоступность существующих методов и средств мониторинга показателей эффективности радиойодтерапии тиреотоксикоза человека.

Основным решением выше указанных проблем является четкое описание лечебно-диагностических процедур в модели аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии тиреотоксикоза человека.

По результатам анализа литературы выделены элементы лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии, необходимые для

представления в аппаратно-программном комплекса радиойодтерапии тиреотоксикоза человека.

Во второй главе описан подход к формированию модели аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии, см. Рисунок 1.

Вид деятельности, для которой предназначен аппаратно-программный комплекс, заключается в: сборе медицинских данных человека; ограничении введения диагностической активности РФЛП I-131 человеку, состояния которых не удовлетворяет требованиям обеспечения радиационной безопасности; съёме данных фармакокинетики РФЛП I-131; хранении медицинских данных и данных фармакокинетики РФЛП I-131 человека с локальным и глобальным доступом к данным; обработке медицинских данных и данных фармакокинетики РФЛП I-131 человека с целью определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131 и времени пребывания человека в отделении радионуклидной терапии; автоматизированному приготовления индивидуальной дозировки РФЛП I-131 человеку; мониторинге показателей эффективности радиойодтерапии тиреотоксикоза человека.

Состав аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии тиреотоксикоза человека:

- система сбора медицинских данных человека и допуска к введению РФЛП I-131 при проведении радиойодтерапии тиреотоксикоза отражает состояние, диагноз и допустимость проведения радиойодтерапии тиреотоксикоза человека с привлечением мнений различных врачей-специалистов. Включает подсистемы: сбора данных о состоянии щитовидной железы и человека, постановки диагноза и допуска пациента к проведению съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131;

- система хранения данных, которая включает подсистемы локального и глобального хранения медицинских данных человека, предназначенных для обработки и принятия решения о введении индивидуальной дозировки РФЛП I-131;

- система съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131 человека при проведении радиойодтерапии тиреотоксикоза описывает фармакокинетику РФЛП I-131 в щитовидной железе с применением различных технических средств. Выделяются подсистемы: съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131 различными методами, система предобработки данных и хранения данных;

- система обработки медицинских данных человека при проведении радиойодтерапии тиреотоксикоза на базе определенных критериев достижения эффекта лечения радиойодтерапии определяет дозировки РФЛП I-131, время достижения безопасных уровней активности в теле человека. Включает подсистемы: обработки данных и вывода рекомендаций к проведению радиойодтерапии;

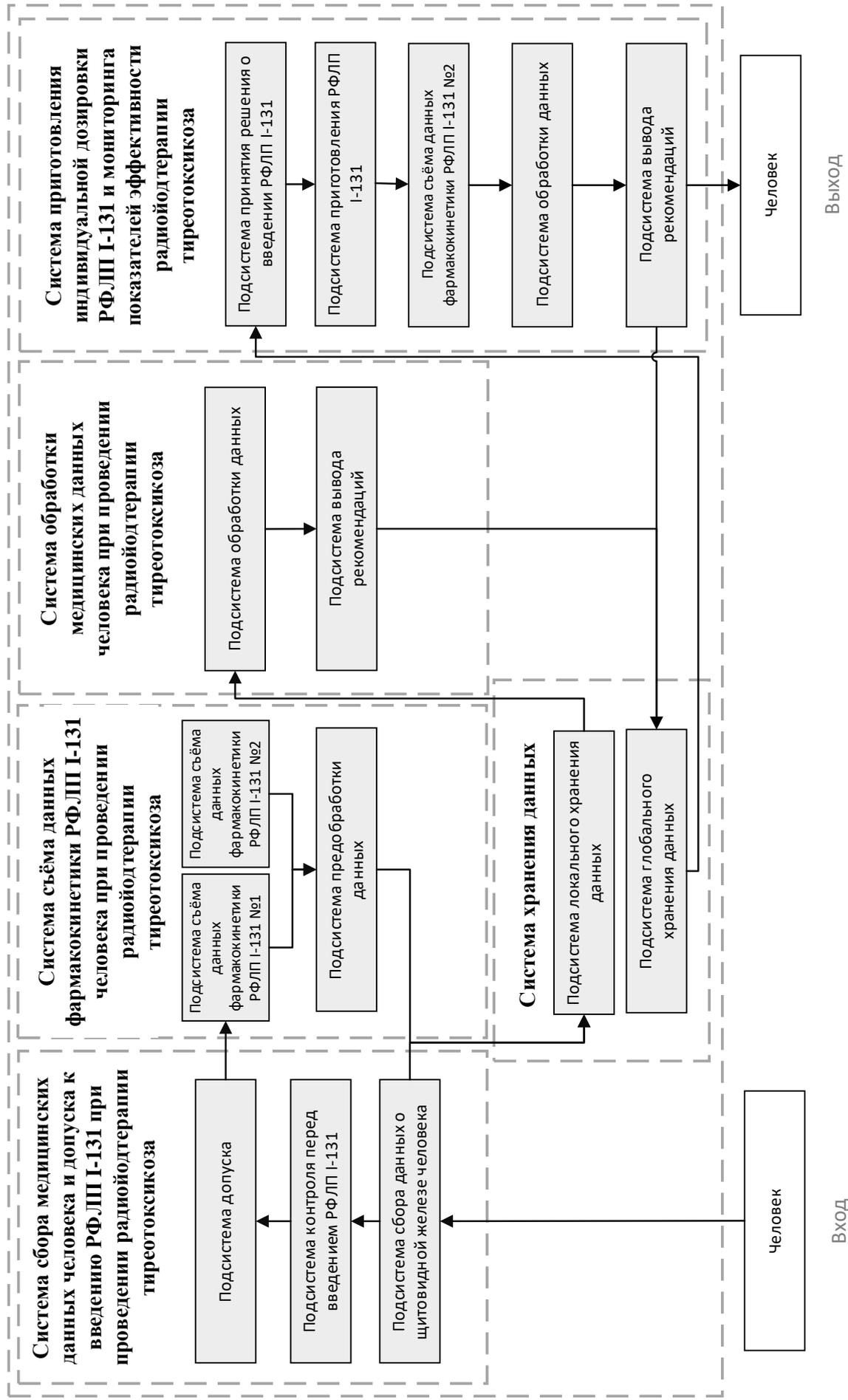


Рисунок 1. Модель аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии тиреотоксикоза человека

– система приготовления индивидуальной дозировки РФЛП I-131 и мониторинга показателей эффективности радиойодтерапии тиреотоксикоза человека обеспечивает соблюдение требований обоснованности радиойодтерапии и точности дозировки РФЛП I-131. Включает подсистемы: принятия решений о введении РФЛП I-131, приготовления дозровок РФЛП I-131, мониторинга показателей эффективности радиойодтерапии.

В третьей главе представлены разработанные методы и средства повышения эффективности лечебно-диагностических процессов в аппаратно-программном комплексе радиойодтерапии тиреотоксикоза человека:

– модели фармакокинетики РФЛП I-131 человека и воздействия РФЛП I-131 на щитовидную железу для разработки методов и средств повышения эффективности лечебно-диагностических процессов в аппаратно-программном комплексе радиойодтерапии тиреотоксикоза человека;

– метод определения коэффициента накопления поглощенной дозы;

– методы повышения эффективности лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии тиреотоксикоза человека: сбора медицинских данных для проведения радиойодтерапии тиреотоксикоза человека; введения рабочего раствора РФЛП I-131 человеку; съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131 с применением эмиссионной визуализации; пороговой сегментации щитовидной железы на сцинтиграфическом изображении; определения характеристик фармакокинетики РФЛП I-131 в щитовидной железе; определения объёма щитовидной железы; мониторинга показателей эффективности радиойодтерапии тиреотоксикоза человека; определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131; определения времени достижения безопасных уровней активности I-131 в человеке для населения.

– технические средства повышения эффективности лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии тиреотоксикоза человека: техническое средство съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131 человека после введения индивидуальной дозировки РФЛП I-131 (медицинский индивидуальный дозиметр); техническое средство контроля качества съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131 (антропоморфный фантом эндокринной системы взрослого человека); техническое средство автоматизированного приготовления индивидуальных дозровок РФЛП I-131.

Реализация лечебно-диагностических процессов с использованием разработанных методов и средств в аппаратно-программном комплексе радиойодтерапии тиреотоксикоза человека представлена в виде методики дозиметрического планирования радиойодтерапии тиреотоксикоза человека, см. Рисунок 2.

Четвёртая глава посвящена экспериментальному исследованию лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии тиреотоксикоза человека в рамках предложенной методики дозиметрического планирования радиойодтерапии тиреотоксикоза человека.



Рисунок 2. Алгоритм методики дозиметрического планирования радиойодтерапии тиреотоксикоза человека

В анализ параметров фармакокинетики включены 458 случаев тиреотоксикоза различного генеза. Для каждого из параметров представлены гистограммы встречаемости значений исследуемых характеристик фармакокинетики РФЛП I-131 человека, см. Рисунки 3–6.

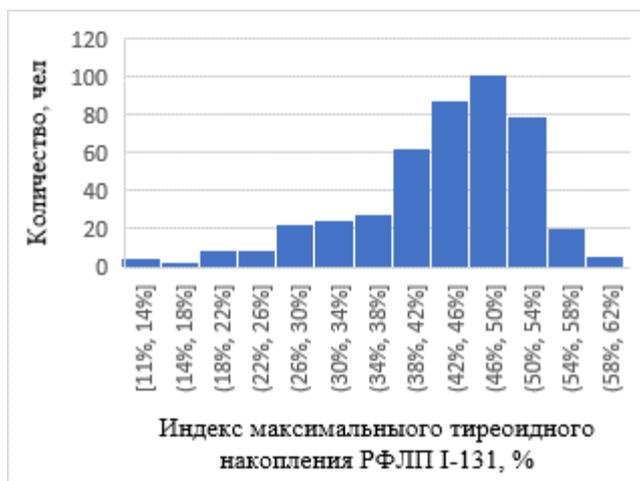


Рисунок 3. Гистограмма встречаемости наблюдений индекса максимального накопления РФЛП I-131

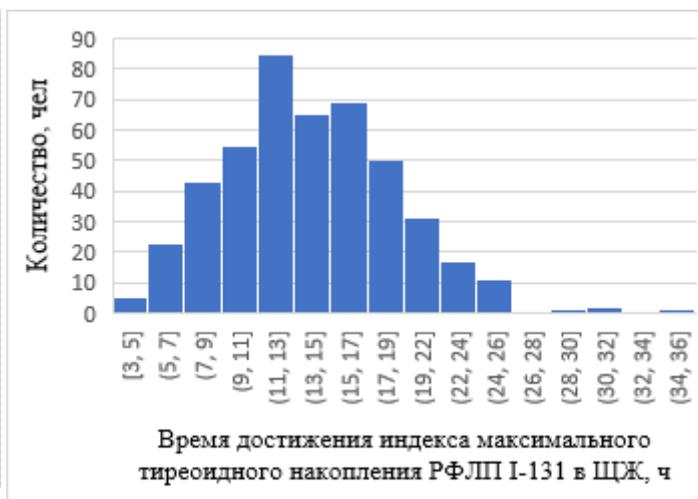


Рисунок 4. Гистограмма встречаемости наблюдений времен достижения максимума накопления РФЛП I-131

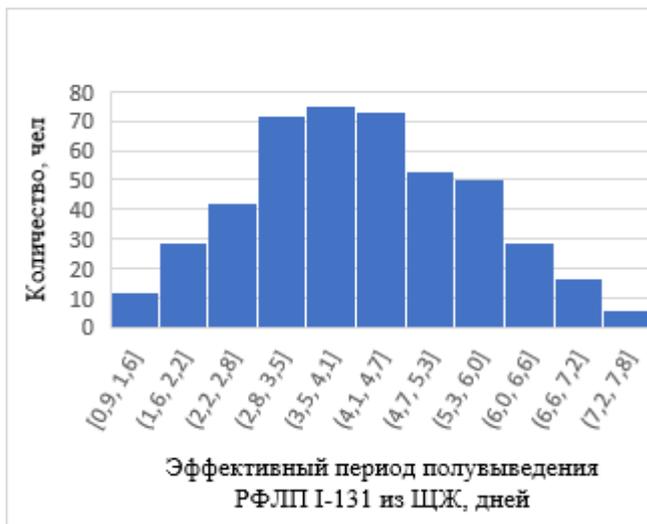


Рисунок 5. Гистограмма встречаемости наблюдений периодов эффективного полувыведения I-131 из ЩЖ

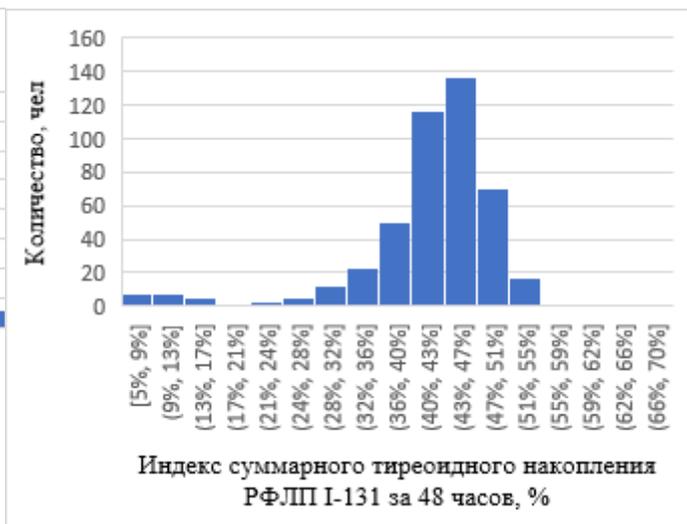


Рисунок 6. Гистограмма распределения индексов суммарного тиреоидного накопления РФЛП I-131 за 48 часов в ЩЖ

В рамках экспериментального исследования методики дозиметрического планирования рассмотрены результаты радиойодтерапии 126 людей в зависимости от мощности поглощенной дозы в максимуме тиреоидного накопления РФЛП I-131 и поглощенной дозы за 48 часов в щитовидной железе, см. Рисунок 7.

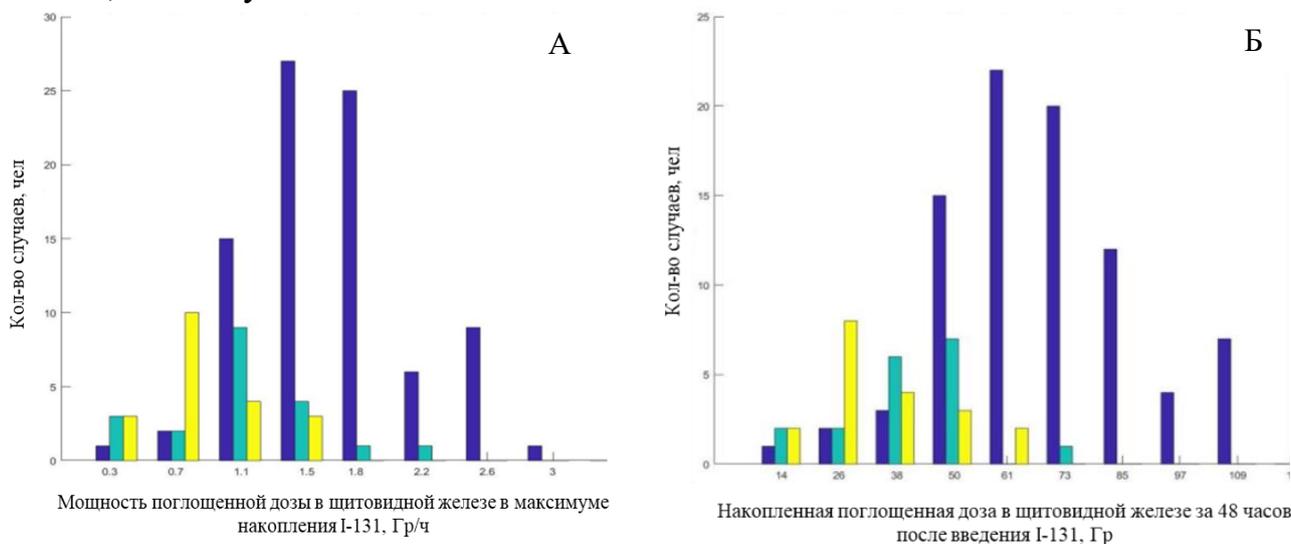


Рисунок 7. Гистограмма достигнутых эффектов лечения в зависимости от мощности поглощенной дозы в максимуме тиреоидного накопления РФЛП I-131 (А) и поглощенной дозы за 48 часов в щитовидной железе (Б). Синий – состояние гипотиреоза, зеленый – состояние эутиреоза, желтый – состояние гипертиреоза после проведения радиойодтерапии.

Экспериментально установлено, что критериями достижения эффекта радиойодтерапии являются мощность поглощенной дозы в максимуме накопления I-131, равная 1,5 Гр/ч, и суммарная поглощенная доза за 48 часов, равная 55 Гр.

В случаях наличия эндокринной орбитопатии, высокого удельного индекса накопления ^{99m}Tc -пертехнетата, более 0,5% на миллилитр щитовидной железы, рецидива тиреотоксикоза после снижения дозировки или отмены тиреостатических лекарственных препаратов, экспериментально установленными критериями достижения эффекта радиойодтерапии являются мощность поглощенной дозы в максимуме накопления I-131, равная 2,0 Гр/ч, и суммарная поглощенная доза за 48 часов, равная 73 Гр.

С применением методов моделирования распространения элементарных частиц определена формула расчёта коэффициента накопления поглощенной дозы в щитовидной железе: $S = 3 \cdot 10^{-5} V_i^{-0,97} \left[\frac{\text{Гр}}{\text{МБк}\cdot\text{с}} \right]$, где V_i – объем i -ого функционально активного участка щитовидной железы [мл].

В процессе экспериментального исследования, на выборке из 143 человек показано, что индекс максимального накопления РФЛП I-131 при объёме щитовидной железы менее 43 мл с статистической достоверностью наблюдается чаще на 24 час после введения диагностической активности РФЛП I-131, а при объёме щитовидной железы более 43 мл наблюдается с статистической достоверностью чаще на 6 час после введения диагностической дозировки активности РФЛП I-131.

Экспериментальное исследование 1644 актов приготовления дозировок РФЛП I-131 с использованием технического средства автоматизированного приготовления дозировок РФЛП I-131. Показало, что отклонение дозировки РФЛП I-131 находится в пределах 6,5% от заданного значения оператором технического средства автоматизированного приготовления дозировок РФЛП I-131.

Экспериментальное исследование влияния новых разработанных методов и средств повышения эффективности лечебно-диагностических процессов в аппаратно-программном комплексе радиойодтерапии I-131 тиреотоксикоза по методике дозиметрического планирования радиойодтерапии тиреотоксикоза человека на частоту достижения эффекта радиойодтерапии проводилось на группе людей: 76 человек, у которых диагностированы диффузный токсический зоб - 75%, токсический многоузловой зоб - 20%, токсический одноузловой зоб - 4%, тиреотоксикоз с эктопией тиреоидной ткани - 1%. Период наблюдения составил 6-32 месяцев ($17,2 \pm 2,4$) месяцев, объем щитовидной железы варьировался от 9,2 до 86,2 мл ($34,2 \pm 3,7$) мл., индекс накопления ^{99m}Tc -пертехнетата на 10-15 минуту составил от 1,8 до 33,0% ($14,2 \pm 1,4$) %, индекс максимального тиреоидного накопления РФЛП I-131 составил от 15 до 60% ($44,2 \pm 1,5$) %. Предшествующее тиреотоксическое лечение длилось от 3 до 102 месяцев ($35,9 \pm 3,4$) месяцев. Введенная активность РФЛП I-131, максимальная мощность поглощенной дозы, поглощенная доза за 48 часов варьировались от 586 до 1256 МБк (877 ± 32) МБк, от 0,5 до 2,5 Гр/ч ($1,4 \pm 0,1$) Гр/ч, от 18,3 до 91,6 Гр соответственно.

В результате на группе, состоящей из 76 человек, была показана эффективность аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии тиреотоксикоза человека, а именно выявлено 5 случаев рецидива

тиреотоксикоза, что соответствует 93% случаев достижения эффекта лечения. В заключении сформулированы основные результаты диссертационной работы, рекомендации и дальнейшие перспективы.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

В диссертационной работе решена научно-техническая задача разработки новых методов и средств повышения эффективности лечебно-диагностических процессов в аппаратно-программном комплексе радиойодтерапии тиреотоксикоза человека.

В результате выполнения диссертационной работы получены следующие основные результаты:

1. На основании анализа перспективных подходов эффективности лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии установлены: актуальность разработки аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии тиреотоксикоза человека; необходимость определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131 с учётом медицинских данных человека, данных фармакокинетики РФЛП I-131, учёта нескольких источников линейных размеров щитовидной железы; разработки методов и средств для мониторинга эффективности радиойодтерапии тиреотоксикоза человека;

2. Впервые разработаны методы определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131, прогноза времени достижения безопасных уровней активности I-131 в человеке для населения после введения индивидуальной дозировки РФЛП I-131 и модель фармакокинетики РФЛП I-131 человека, отличающиеся временным диапазоном реализации, равным 48 часам, позволяющие минимизировать лучевую нагрузку на человека при достижении эффекта лечения и определить время госпитализации, что подтверждено патентом на изобретение;

3. Впервые разработана модель аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии тиреотоксикоза, отличающаяся полнотой описания, позволяющая выявлять существующие проблемы лечебно-диагностических процессов радиойодтерапии тиреотоксикоза человека;

4. В ходе экспериментальных исследований впервые установлены критерии достижения эффекта радиойодтерапии 1,5 Гр/ч, 2,0 Гр/ч в максимуме накопления и 55 Гр, 73 Гр поглощенной дозы за первые 48 часов после введения РФЛП I-131, позволяющие минимизировать необоснованную лучевую нагрузку на человека. На их основе разработан новый метод определения индивидуальной дозировки РФЛП I-131 с учетом общего объёма функционирующей ткани щитовидной железы, наличия эндокринной орбитопатии, рецидива тиреотоксикоза после снижения дозировки или отмены тиреостатических лекарственных препаратов, удельного индекса тиреоидного накопления ^{99m}Tc -пертехнетата.

5. Разработаны технические средства: устройство автоматизированного приготовления индивидуальной дозировки РФЛП I-131, обеспечивающее

отклонение приготовления индивидуальной дозировки РФЛП I-131 не более 6,5 %, медицинский индивидуальный дозиметр (патент на полезную модель), антропоморфный фантом эндокринной позволяющие производить мониторинг показателей эффективности радиойодтерапии тиреотоксикоза человека;

6. Экспериментально исследованы методы и средства в аппаратно-программном комплексе, установлена частота наблюдения рецидива тиреотоксикоза после проведения радиойодтерапии тиреотоксикоза при применении разработанной методики дозиметрического планирования в рамках аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии тиреотоксикоза человека, равная 7% от исследуемой группы людей.

Рекомендации. Результаты диссертационной работы могут быть использованы в практической деятельности медицинских учреждений, располагающих подразделениями ядерной медицины, а также в качестве аналога при дальнейшей разработке новых перспективных методов и средств повышения эффективности радионуклидной терапии.

Предложенные в диссертационной работе мобильное техническое средство съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131 человека после введения индивидуальной дозировки РФЛП I-131, технические средства контроля качества съёма данных фармакокинетики РФЛП I-131 имеют многоцелевой характер применения. Они могут быть использованы при: контроле поглощенной дозы в почках; проведении радионуклидной терапии нейроэндокринных опухолей; оценке эффективности радиойодтерапии дифференцированного рака ЩЖ.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Развитие математических, технических, программных и методических средств аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии тиреотоксикоза человека, предложенных в настоящей диссертационной работе, позволит проводить научные исследования в области перспективных разработок эндокринологии, онкологии, ядерной медицины и дистанционной лучевой терапии. Широкое внедрение разработанных элементов аппаратно-программного комплекса радиойодтерапии позволит снизить затраты на проведение радиойодтерапии за счёт: повышения эффективности радиойодтерапии; снижения временных затрат медицинского персонала и износа дорогостоящего оборудования.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Румянцев П.О., Трухин А.А., Дегтярев М.В. Персонализированный подход к лечению тиреотоксикоза: история развития дозиметрических концепций // Вестник рентгенологии и радиологии. 2017. Т. 98. №4. С. 214-218. (0,53 п.л. / 0,18 п.л.)

2. Фантомы в ядерной медицине / Трухин А.А. [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т. 65. № 2. С. 62-67. (0,96 п.л. / 0,48 п.л.)

3. Терапия радиоактивным йодом тиреотоксикоза у пациентки с сопутствующей гемоглобинопатией с носительством нестабильного

гемоглобина Hasharon / Трухин А.А. [и др.] // Проблемы Эндокринологии. 2020. Т. 66. №3. С.27-32. (0,70 п.л. / 0,18 п.л.)

4. Предикторы эффективности терапии радиоактивным йодом болезни Грейвса у детей и подростков / Трухин А.А. [и др.] // Проблемы Эндокринологии. 2020. Т. 66. №4. С. 68-76. (1,09 п.л. / 0,28 п.л.)

5. Шеремета М.С., Трухин А.А., Корчагина М.О. Применение радиоактивных веществ в медицине – история и перспективы развития // Проблемы эндокринологии. 2021. Т. 67. № 6. С. 59-67. (1,26 п.л. / 0,42 п.л.)

6. Radioiodine pharmacokinetics in Grave's Disease and Nodular Toxic Goiter. Simplified calculation of therapeutic activity / Trukhin A.A. [et al.] // Journal of Physics: Conference Series. 2019. V. 1189. P. 012039. (0,24 п.л. / 0,20 п.л.)

7. Сцинтиграфия в диагностике диффузной и узловой патологии щитовидной железы / Трухин А.А. [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019. Т. 15. № 4. С. 138-147. (0,90 п.л. / 0,1 п.л.)

8. Юдаков Д.В., Бондаренко С.П., Трухин А.А. От физики до медицины. Фундаменталист Леонидас Д. Маринелли // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2021. Т. 17. № 4. С. 21-25. (0,50 п.л. / 0,20 п.л.)

9. Трухин А.А. Концепция аппаратно–программного комплекса проведения радиойодтерапии тиреотоксикоза человека // Биотехносфера. 2022. № 2. С. 3-7. (0,28 п.л. / 0,28 п.л.)

10. Система сбора медицинских данных человека и допуска к введению I–131 при проведении радиойодтерапии тиреотоксикоза / Трухин А.А. [и др.] // Биотехносфера. 2022. № 2. С. 8-11. (0,20 п.л. / 0,10 п.л.)

11. Система съёма данных фармакокинетики I–131 человека при проведении радиойодтерапии тиреотоксикоза / Трухин А.А. [и др.] // Биотехносфера. 2022. № 2. С. 12-19. (0,35 п.л. / 0,25 п.л.)

12. Система обработки медицинских данных человека при проведении радиойодтерапии тиреотоксикоза / Трухин А.А. [и др.] // Биотехносфера. 2022. № 2. С. 20-29. (0,44 п.л. / 0,15)

13. Румянцев П.О., Шеремета М.С., Свириденко Н.Ю. Трухин А.А. Терапия радиоактивным йодом // Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М: ГЭОТАР–Медиа, 2018. Гл. 5.1. С. 277-283. (0,15 п.л. / 0,03 п.л.)

14. Способ определения индивидуальной активности I–131 для проведения радиойодтерапии тиреотоксикоза и прогнозирования времени достижения безопасного уровня активности I–131 в организме пациента после введения индивидуальной активности I–131: а/с 2722568 РФ / Трухин А.А., Румянцев П.О., Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г.; заявл. 31.12.2019; опублик. 01.06.2020. (1,70 п.л. / 0,50 п.л.)

15. Медицинский индивидуальный дозиметр: а/с 201111 РФ / Мадьяров А.В., Путырский М. Н., Трухин А.А., Румянцев П.О., Яхненко Д.В., Саморуков М.М., Пронин А.Н., Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А.; заявл. 10.08.2020; опублик. 27.11.2020.

Трухин А.А.

МЕТОДЫ И СРЕДСТВА ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-
ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В АППАРАТНО-ПРОГРАММНОМ
КОМПЛЕКСЕ РАДИОЙОДТЕРАПИИ ТИРЕОТОКСИКОЗА ЧЕЛОВЕКА

Автореферат

Подписано в печать 27.10.2022. Формат 60x84.

Уч.-изд. л. 1,0. Тираж 100 экз. Изд. № __.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»