

65. Russ P. K., Davidson M. K., Hoffman L. H., Haselton F. R. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1998. — Vol. 39, N 12. — P. 2479–2485.
66. Schroder S., Palinski W., Schmid-Schonbein G. W. // Am. J. Pathol. — 1991. — Vol. 139, N 1. — P. 81–100.
67. Skrha J., Prazny M., Kvasnicka J., Kalvodova B. // Čas. Lék. Ces. — 2001. — Vol. 140, N 12. — P. 370–374.
68. Sosna T. // Čas. Lék. Ces. — 2002. — Vol. 141, N 22. — P. 697–701.
69. Spranger J., Pfeiffer A. F. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2001. — Vol. 109, N 2. — Suppl. — P. 438–450.
70. Tang S., Le-Ruppert K. C., Gabel V. P. // Br. J. Ophthalmol. — 1994. — Vol. 78, N 5. — P. 370–376.
71. Tang S., Le-Ruppert K. C., Gabel V. P. // Ger. J. Ophthalmol. — 1994. — Vol. 3, N 3. — P. 131–136.
72. Tolentino M. J., Miller J. W., Gragoudas E. S. et al. // Ophthalmology. — 1996. — Vol. 103, N 11. — P. 1820–1828.
73. Tolentino M. J., McLeod D. S., Taomoto M. et al. // Am. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 133, N 3. — P. 373–385.
74. Vinorel S. A., Youssri A. I., Luna J. D. et al. // Histol. Histopathol. — 1997. — Vol. 12, N 1. — P. 99–109.
75. Werle E., Diehl E., Hasslacher C. // Metabolism. — 1998. — Vol. 47, N 1. — P. 63–69.
76. Wiedemann P. // Ophthalmologie. — 1993. — Bd 90, N 5. — S. 426–433.
77. Witmer A. N., Vrensen G. F., Van Noorden C. J., Schlingemann R. O. // Prog. Retin. Eye Res. — 2003. — Vol. 22, N 1. — P. 1–29.
78. Yokokawa N., Aizawa T., Ishihara M. et al. // Metabolism. — 1989. — Vol. 38, N 9. — P. 891–894.

Поступила 16.08.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441-006.6-08

Г. А. Мельниченко, Е. А. Трошина, В. Э. Ванушко, П. О. Румянцев\*, Н. М. Платонова, С. Р. Кавтарадзе

### СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ, Москва;

\*ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Несмотря на то что в структуре онкологической заболеваемости доля рака щитовидной железы (РЩЖ) составляет около 1% [7, 10], некоторые проблемы, связанные с этим видом патологии, приобретают все большую актуальность. Многочисленные исследования последних лет отмечают тенденцию к увеличению количества диагностируемых узловых образований щитовидной железы (ЩЖ). Большинство из них являются доброкачественными, и в среднем около 4–5% всех выявляемых узлов приходится на долю рака [7, 27]. Сложившаяся ситуация обусловлена как улучшением диагностических методов обследования, так и ухудшением экологической ситуации, особенно в регионах, подверженных радиационному облучению.

Аденокарциномы ЩЖ представляют собой особую группу злокачественных опухолей, развивающихся из фолликулярных или парафолликулярных клеток. Наиболее распространенным гистологическим типом является папиллярный рак (около 80% случаев), несколько реже встречается фолликулярный рак (около 15%), еще реже — медулярный (около 5%) и крайне редко анапластический (до 0,2%) [22]. Первые 2 наиболее часто встречающихся гистологических типа часто объединяют термином "дифференцированные (высокодифференцированные) формы РЩЖ". Каждый из 4 гистологических типов тиреоидного рака имеет свои функциональные и клинические особенности, и вполне закономерно, что эффективное лечение требует мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов в области эндокринологии, онкологии, медицинской радиологии и патоморфологии.

Заболеваемость РЩЖ в различных странах мира колеблется от 0,5 до 10 новых случаев на 100 тыс. человек в год [52]. Ежегодно в России регистриру-

ется более 8 тыс. новых случаев РЩЖ [2]. По данным Американского общества онкологов, в США ежегодно диагностируется 17 тыс. новых случаев РЩЖ [3]. Тем не менее общая выживаемость пациентов, получавших систематизированное современное лечение ЩЖ, достаточно высока и составляет более 90%, а для подгруппы наиболее часто встречающегося папиллярного РЩЖ эта цифра может достигать 99% [24].

Как правило, исход РЩЖ прогнозируется на основании ряда факторов, знание которых повышает эффективность обследования и предопределяет тактику лечения и последующего наблюдения пациента. Несмотря на многочисленные доказательства высокой продолжительности жизни пациентов с дифференцированным РЩЖ, после проведенного лечения на протяжении всей последующей жизни у них сохраняется определенный риск рецидива заболевания. В связи с этим данная категория больных нуждается в пожизненном наблюдении.

Несмотря на то что в настоящее время Американская ассоциация клинических эндокринологов, хирургов-эндокринологов, а также Европейская тиреоидологическая ассоциация достигли консенсуса в отношении ведения пациентов с дифференцированным РЩЖ, отдельные положения этих рекомендаций продолжают дискутироваться, так как мнения специалистов по ряду позиций значительно расходятся. Это связано с тем, что до сих пор не проведены соответствующие проспективные рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие эффективность того или иного вида лечения. Отсюда и широкое разнообразие подходов к лечению, которое базируется в основном на результатах ретроспективных исследований отдельных учреждений или национальных органов здравоохранения.



В настоящее время к числу наиболее спорных вопросов, касающихся ведения больных с дифференцированным РЩЖ, относятся [3, 39]:

1. Оптимальный объем оперативного вмешательства. Существуют ли преимущества тотальной тиреоидэктомии в лечении дифференцированного РЩЖ?

2. Целесообразность послеоперационной абляции остаточной ткани ЩЖ радиоактивным йодом ( $^{131}\text{I}$ ) у пациентов с дифференцированным РЩЖ, особенно в группе низкого риска.

3. Оптимальная степень подавления концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), которая привела бы к максимальным показателям выживаемости при сведении к минимуму побочных эффектов длительной супрессивной терапии.

4. Достаточно ли определения только уровня тиреоглобулина как опухолевого маркера для динамического наблюдения пациентов с дифференцированным РЩЖ?

### Хирургическое лечение

Несмотря на то что основным методом лечения дифференцированного РЩЖ, по признанию всех специалистов, остается хирургический, вопрос об оптимальном объеме оперативного вмешательства, к сожалению, до сих пор представляет предмет острых дискуссий. Недостаток рандомизированных исследований не позволяет окончательно определить, какой объем операции является оптимальным, особенно у пациентов группы низкого риска. В частности, обсуждается вопрос о том, выполнять или нет тотальную тиреоидэктомию при любых злокачественных опухолях или в случае небольшого (меньше 1 см) солитарного инкапсулированного папиллярного рака оставлять непораженную вторую долю ЩЖ. Прогностические факторы, которые должны учитываться при выборе оперативного вмешательства, включают в себя: риск локального, регионарного и отдаленного рецидива опухоли, необходимость лечения с использованием  $^{131}\text{I}$ , возможные послеоперационные осложнения и последствия продолжительной супрессивной терапии. В дискуссии относительно объема оперативного вмешательства при дифференцированном РЩЖ, состоявшейся на симпозиуме Общества хирургов-онкологов США в Атланте 3–6 марта 2005 г., R. Udelsman и A. Shaha представили две точки зрения: либо применять тотальную или предельно тотальную тиреоидэктомию, либо ограничиться гемитиреоидэктомией у пациентов из группы низкого риска дифференцированного РЩЖ [54].

Дифференцированный РЩЖ возникает из фолликулярных клеток и составляет примерно 95% всех злокачественных новообразований ЩЖ. Значительное число пациентов с данными опухолями относятся к группе высокого риска, что учитывает любая из множества существующих на сегодняшний день прогностических систем. В мире предложено и используется несколько таких систем, на основании которых прогнозируется течение заболевания: AMES (возраст больного, наличие отдаленного метастазирования, размер и распростра-

ненность первичной раковой опухоли), AGES (возраст больного, стадия развития опухоли, ее размер и распространенность), TNM (характеристики опухоли, наличие пораженных лимфатических узлов и отдаленного метастазирования), EORTC (классификация Европейской организации по исследованию и лечению рака) и MACIS (наличие метастазирования, возраст пациента, полнота удаления опухоли, ее размеры и инвазивность) [3, 28]. Нет возражений против того, что тотальная тиреоидэктомия (или предельно тотальная резекция ЩЖ) абсолютно показана больным из группы высокого риска летальности и/или рецидива РЩЖ. Кроме того, тотальная тиреоидэктомия рекомендуется больным с первично-множественным папиллярным РЩЖ, при выходе опухоли за пределы капсулы ЩЖ, а также при наличии локального или отдаленного метастазирования [8, 9, 13].

В отношении молодых пациентов с односторонним РЩЖ небольших размеров, попадающих в категорию низкого риска, идут споры о целесообразности выполнения гемитиреоидэктомии. Однако применение тотальной тиреоидэктомии у пациентов этой группы, по некоторым данным, приводит к снижению частоты рецидивов и улучшению показателей выживаемости [49]. Наиболее яркие аргументы в пользу проведения тотальной тиреоидэктомии [54]:

- 1) частота двустороннего опухолевого поражения составляет 30–85%;
- 2) профилактика возможного опухолевого поражения контралатеральной доли;
- 3) местный рецидив связан с существенными показателями летальности;
- 4) снижает частоту рецидивов во всех группах риска;
- 5) снижает летальность в группе высокого риска;
- 6) устраняет необходимость повторных операций;
- 7) снижает риск появления легочных метастазов;
- 8) частота операционных осложнений после тиреоидэктомии не превышает таковую после гемитиреоидэктомии;
- 9) позволяет использовать лечение  $^{131}\text{I}$ ;
- 10) используются более низкие дозы  $^{131}\text{I}$  для абляции;
- 11) позволяет адекватно осуществлять контроль за рецидивом;
- 12) позволяет использовать тиреоглобулин (ТГ) как основной и самый ранний маркер рецидива.

При папиллярном РЩЖ билатеральное поражение встречается у 30–80% пациентов. Сохранение контралатеральной доли ЩЖ часто приводит к рецидиву РЩЖ [8, 53]. Мультифокальный процесс в ЩЖ определяется не только при папиллярном, но и при фолликулярном раке в 23% случаев [19]. Сторонники проведения тотальной тиреоидэктомии утверждают, что локальные рецидивы (возникшие на месте первичной опухоли), рецидивы в контралатеральной доле или в обеих долях ассоциируются с большим риском осложнений при повторных оперативных вмешательствах и со сниже-



В настоящее время к числу наиболее спорных вопросов, касающихся ведения больных с дифференцированным РЩЖ, относятся [3, 39]:

1. Оптимальный объем оперативного вмешательства. Существуют ли преимущества тотальной тиреоидэктомии в лечении дифференцированного РЩЖ?

2. Целесообразность послеоперационной абляции остаточной ткани ЩЖ радиоактивным йодом ( $^{131}\text{I}$ ) у пациентов с дифференцированным РЩЖ, особенно в группе низкого риска.

3. Оптимальная степень подавления концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), которая приводила бы к максимальным показателям выживаемости при сведении к минимуму побочных эффектов длительной супрессивной терапии.

4. Достаточно ли определения только уровня тиреоглобулина как опухолевого маркера для динамического наблюдения пациентов с дифференцированным РЩЖ?

### Хирургическое лечение

Несмотря на то что основным методом лечения дифференцированного РЩЖ, по признанию всех специалистов, остается хирургический, вопрос об оптимальном объеме оперативного вмешательства, к сожалению, до сих пор представляет предмет острых дискуссий. Недостаток рандомизированных исследований не позволяет окончательно определить, какой объем операции является оптимальным, особенно у пациентов группы низкого риска. В частности, обсуждается вопрос о том, выполнять или нет тотальную тиреоидэктомию при любых злокачественных опухолях или в случае небольшого (меньше 1 см) солитарного инкапсулированного папиллярного рака оставлять непораженную вторую долю ЩЖ. Прогностические факторы, которые должны учитываться при выборе оперативного вмешательства, включают в себя: риск локального, регионарного и отдаленного рецидива опухоли, необходимость лечения с использованием  $^{131}\text{I}$ , возможные послеоперационные осложнения и последствия продолжительной супрессивной терапии. В дискуссии относительно объема оперативного вмешательства при дифференцированном РЩЖ, состоявшейся на симпозиуме Общества хирургов-онкологов США в Атланте 3–6 марта 2005 г., R. Udelsman и A. Shaha представили две точки зрения: либо применять тотальную или предельно тотальную тиреоидэктомию, либо ограничиться гемитиреоидэктомией у пациентов из группы низкого риска дифференцированного РЩЖ [54].

Дифференцированный РЩЖ возникает из фолликулярных клеток и составляет примерно 95% всех злокачественных новообразований ЩЖ. Значительное число пациентов с данными опухолями относятся к группе высокого риска, что учитывает любая из множества существующих на сегодняшний день прогностических систем. В мире предложено и используется несколько таких систем, на основании которых прогнозируется течение заболевания: AMES (возраст больного, наличие отдаленного метастазирования, размер и распростра-

ненность первичной раковой опухоли), AGES (возраст больного, стадия развития опухоли, ее размер и распространенность), TNM (характеристики опухоли, наличие пораженных лимфатических узлов и отдаленного метастазирования), EORTC (классификация Европейской организации по исследованию и лечению рака) и MACIS (наличие метастазирования, возраст пациента, полнота удаления опухоли, ее размеры и инвазивность) [3, 28]. Нет возражений против того, что тотальная тиреоидэктомия (или предельно тотальная резекция ЩЖ) абсолютно показана больным из группы высокого риска летальности и/или рецидива РЩЖ. Кроме того, тотальная тиреоидэктомия рекомендуется больным с первично-множественным папиллярным РЩЖ, при выходе опухоли за пределы капсулы ЩЖ, а также при наличии локального или отдаленного метастазирования [8, 9, 13].

В отношении молодых пациентов с односторонним РЩЖ небольших размеров, попадающих в категорию низкого риска, идут споры о целесообразности выполнения гемитиреоидэктомии. Однако применение тотальной тиреоидэктомии у пациентов этой группы, по некоторым данным, приводит к снижению частоты рецидивов и улучшению показателей выживаемости [49]. Наиболее яркие аргументы в пользу проведения тотальной тиреоидэктомии [54]:

- 1) частота двустороннего опухолевого поражения составляет 30–85%;
- 2) профилактика возможного опухолевого поражения контралатеральной доли;
- 3) местный рецидив связан с существенными показателями летальности;
- 4) снижает частоту рецидивов во всех группах риска;
- 5) снижает летальность в группе высокого риска;
- 6) устраняет необходимость повторных операций;
- 7) снижает риск появления легочных метастазов;
- 8) частота операционных осложнений после тиреоидэктомии не превышает таковую после гемитиреоидэктомии;
- 9) позволяет использовать лечение  $^{131}\text{I}$ ;
- 10) используются более низкие дозы  $^{131}\text{I}$  для абляции;
- 11) позволяет адекватно осуществлять контроль за рецидивом;
- 12) позволяет использовать тиреоглобулин (ТГ) как основной и самый ранний маркер рецидива.

При папиллярном РЩЖ билатеральное поражение встречается у 30–80% пациентов. Сохранение контралатеральной доли ЩЖ часто приводит к рецидиву РЩЖ [8, 53]. Мультифокальный процесс в ЩЖ определяется не только при папиллярном, но и при фолликулярном раке в 23% случаев [19]. Сторонники проведения тотальной тиреоидэктомии утверждают, что локальные рецидивы (возникшие на месте первичной опухоли), рецидивы в контралатеральной доле или в обеих долях ассоциируются с большим риском осложнений при повторных оперативных вмешательствах и со сниже-



нием показателей выживаемости. По данным ряда авторов, частота рецидива и смертности значительно снижается у всех пациентов с папиллярным РЩЖ в случае выполнения тотальной или предельно тотальной тиреоидэктомии [36]. I. Нау и соавт. [20] сообщили, что частота рецидивов увеличивается в 4 раза после гемитиреоидэктомии (26%) по сравнению с тотальной тиреоидэктомией (7%). Более того, отмечается улучшение выживаемости у пациентов с папиллярным РЩЖ размером более 1 см и у пациентов с инвазивным фолликулярным РЩЖ после тотальной тиреоидэктомии. У больных из группы высокого риска (преклонного возраста, с метастазами, локальной инвазией, размером опухоли 4 см и более), которым была проведена гемитиреоидэктомия ЩЖ, летальность через 25 лет составила 55% по сравнению с 28% ( $p = 0,007$ ) летальностью при проведении тотальной тиреоидэктомии. J. Massin и соавт. [29] также сообщили, что риск метастазов в легкие снижается в зависимости от объема первичной операции. Метастазы в легкие встречались у 11 (1,3%) пациентов из 831, которым была проведена тотальная тиреоидэктомия с последующей терапией  $^{131}\text{I}$ , и у 91 (11%) пациента из 831, которым проводили только гемитиреоидэктомию.

Наиболее весомый аргумент в пользу применения тотальной или предельно-тотальной резекции ЩЖ у пациентов с дифференцированным РЩЖ — это возможность проведения послеоперационной терапии  $^{131}\text{I}$  для удаления (абляции) остаточной тиреоидной ткани. Тотальная тиреоидэктомия позволяет применять более низкие активности  $^{131}\text{I}$ , необходимые для абляции, повышает успешность абляции, позволяет адекватно наблюдать пациента после проведенного лечения с использованием диагностических активностей  $^{131}\text{I}$ , а также повышает информативность определения ТГ в крови с целью раннего выявления рецидива опухоли и/или отдаленных метастазов [8, 34].

Исследователи, выступающие за органосохраняющие операции при дифференцированном РЩЖ, обычно приводят доказательства того, что тотальная тиреоидэктомия сопряжена с высоким риском развития операционных осложнений, таких как гипопаратиреоз и повреждение возвратных гортанных нервов [10], однако представленные аргументы недостаточно убедительны. В тех случаях, когда операцию проводит высококвалифицированный хирург, риск операционных осложнений не превышает 2%, но он значительно возрастает, если тиреоидэктомию осуществляет хирург, не имеющий опыта операций на ЩЖ. Частота повреждений возвратных гортанных нервов существенно не отличается при гемитиреоидэктомии и тотальной тиреоидэктомии [8, 51]. Следовательно, совершенно очевидно, что исход операции напрямую зависит от опыта хирурга, и тотальная тиреоидэктомия может быть выполнена безопасно, с незначительным риском осложнений. Более того, проведение гемитиреоидэктомии при дифференцированном РЩЖ даже пациентам из группы низкого риска связано с высокой вероятностью рецидива заболевания, что, скорее всего, потребует выполнения

повторной операции с более высоким риском операционных осложнений.

Учитывая вышеизложенное, Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американская ассоциация эндокринных хирургов, а также Европейская тиреоидологическая ассоциация пришли к соглашению, что тотальная тиреоидэктомия является методом выбора в хирургическом лечении дифференцированного РЩЖ.

Тем не менее некоторые исследователи придерживаются позиции органосохраняющих операций при дифференцированном РЩЖ. Основная причина данной хирургической концепции — схожие отдаленные результаты, полученные как после гемитиреоидэктомии, так и после полного удаления ЩЖ, которые затрудняют доказательства наилучшего варианта лечения.

Преимущества гемитиреоидэктомии (Shaha A., 2005):

1) большинство пациентов относятся к группе низкого риска летальности и рецидива и имеют хороший прогноз;

2) результаты хирургического лечения одинаково оптимистичны как после тиреоидэктомии, так и после гемитиреоидэктомии;

3) роль адъювантного лечения до конца не определена;

4) частота операционных осложнений повышается при расширении объема операции;

5) проспективные рандомизированные исследования невыполнимы;

6) отсутствие понимания биологической природы высокодифференцированного РЩЖ (медленный рост, позднее метастазирование);

7) скрытые мультицентрические опухоли не имеют клинического значения;

8) повышенный риск осложнений после тотальной тиреоидэктомии;

9) большинство местных рецидивов успешно лечатся хирургически;

10) рецидив в контралатеральной доле возникает менее чем у 5% пациентов;

11) превосходные отдаленные результаты гемитиреоидэктомии в группе пациентов низкого риска.

До настоящего времени не проведено рандомизированных проспективных исследований по сравнению показателей продолжительности жизни и частоты встречаемости рецидивов после гемитиреоидэктомии и тотальной тиреоидэктомии. Следовательно, тактика ведения пациентов с папиллярным РЩЖ основывается на результатах больших ретроспективных исследований [17, 20, 32]. В недавнем исследовании R. Udelsman и соавт. пришли к заключению, что для сравнения показателей перманентных осложнений при проведении гемитиреоидэктомии с тотальной тиреоидэктомией со степенью вероятности 90% и двусторонним уровнем значимости  $\alpha = 0,05$  необходимо рандомизировать 12 тыс. пациентов с папиллярным РЩЖ [51]. По данным E. Mazzaferri и соавт. [34] из Госпиталя вооруженных сил США, для проведения аналогичного исследования по сравнению тиреоидной лобэктомии и тотальной тиреоидэктомии с учетом оценки показателей специфической смерт-



ности от заболевания потребуются рандомизация 3100 пациентов для получения статистически значимых результатов. Тем не менее в 2005 г. на симпозиуме Общества хирургов-онкологов в Атланте А. Shaha [45, 53] представил результаты исследований, основанные на ретроспективных наблюдениях и парных исследованиях в пользу проведения органосохраняющих операций у больных с дифференцированным РЩЖ: 80% пациентов с дифференцированным РЩЖ после проведения гемитиреоидэктомии имеют высокую продолжительность жизни и крайне низкий риск заболевания; 5% больных погибают от РЩЖ независимо от метода лечения; остальные 15% нуждаются в проведении тотальной тиреоидэктомии для последующего лечения  $^{131}\text{I}$  — методом, показавшим некоторые преимущества, особенно у пациентов группы высокого риска или при подозрении на отдаленные метастазы. Данное преимущество свидетельствует о том, что для принятия правильного решения необходимы понимание биологической природы РЩЖ, правильная оценка прогностических факторов и анализ групп риска.

При распределении больных по группам риска учитываются возраст, стадия, характер роста, гистологический вариант и размер опухоли, наличие отдаленных метастазов. Основываясь на этих прогностических факторах, можно разделить пациентов на 3 группы риска [39]:

1) группа минимального риска — солитарная опухоль T1 ( $\leq 1$  см) N0M0 без прорастания капсулы ЩЖ; 2) группа низкого риска — опухоль T1 ( $> 1$  см) N0M0, или T2N0M0, или первично-множественная опухоль T1N0M0; 3) группа высокого риска — любая опухоль T3 или T4, или T, N1 или M1.

На основании данной классификации выживаемость пациентов в группе минимального риска составляет 99%, в группе низкого риска — 87%, в группе высокого риска — 57% [47].

Некоторые хирурги при наличии минимальной тиреоидной карциномы в качестве первичного лечения рекомендуют проведение экстрафасциальной гемитиреоидэктомии с удалением перешейка [48, 53].

Минимальная папиллярная тиреоидная карцинома определяется как раковая опухоль размером менее 1 см, которая не распространяется за пределы тиреоидной капсулы и не сопровождается метастазированием или ангиоинвазией. Эти образования могут быть обнаружены случайно в ЩЖ, резецированной по поводу других заболеваний, таких как болезнь Грейвса или узловой зоб. Кроме того, эти опухоли часто обнаруживают в ЩЖ при аутопсии. Смертность среди пациентов с такими опухолями составляет приблизительно 0,1% при частоте рецидивов порядка 5% [21]. Поэтому многие клиницисты пришли к заключению, что у этих опухолей благоприятный прогноз и проведение тиреоидэктомии или терапия радиоактивным йодом в большинстве случаев не показаны. В то же время в силу целого ряда причин отсутствует согласованное мнение относительно необходимого объема операции у больных группы низкого риска.

В одном из исследований А. Shaha и соавт. [46] сравнили результаты тиреоидэктомии и гемитиреоидэктомии в большой группе пациентов низкого риска. Выявлено отсутствие различий в показателях местного рецидива и выживаемости. По данным последних исследований не обнаружено достоверных различий в исходах заболевания у пациентов группы низкого риска при использовании терапии  $^{131}\text{I}$  и без нее [45]. Дальнейшее наблюдение этих пациентов можно проводить при помощи ультразвукового исследования.

Осложнения, связанные с операциями на ЩЖ, являются основополагающими при выборе метода лечения. Уровень осложнений прямо пропорционален объему операции и обратно пропорционален опыту оперирующего хирурга [6, 9, 51]. Без сомнения, много опытных хирургов рассматривают тотальную тиреоидэктомию как метод выбора при РЩЖ, так как могут сделать данную операцию с минимумом осложнений. Однако данный аргумент не предполагает, что тотальная тиреоидэктомия — лучший метод лечения РЩЖ. Важна адекватность объема вмешательства с учетом распространенности заболевания, прогностических факторов и группы риска [47]. Другой упоминаемый аргумент для проведения тотальной тиреоидэктомии — это удаление микроскопических очагов карциномы в противоположной доле ЩЖ. Однако микроскопический мультицентрический РЩЖ не оказывает влияния на исход. Менее чем у 5% пациентов выявляется опухоль в противоположной доле, и этим пациентам может быть проведено повторное хирургическое лечение [6, 46].

Главный прогностический фактор — распространение заболевания за пределы капсулы ЩЖ — в основном обнаруживается во время операции. Если имеется значительное экстраиреоидное распространение с прорастанием опухоли в соседние анатомические структуры, таким пациентам следует выполнять тотальную тиреоидэктомию. Тотальную тиреоидэктомию также следует выполнять больным старше 45 лет с опухолями размером больше 4 см, с неблагоприятным гистологическим типом (низкодифференцированный, инсुлярный или крупноклеточный рак).

Таким образом, тактику лечения дифференцированного РЩЖ должны определять совместно эндокринолог и хирург. В каждом конкретном случае изначально правильно выбранная тактика лечения с учетом прогностических факторов позволяет добиваться наилучших результатов лечения при минимальных осложнениях.

### Терапия радиоактивным йодом

Клетки дифференцированного РЩЖ, как правило, сохраняют способность накапливать йод, что позволяет эффективно использовать  $^{131}\text{I}$  для диагностики и лечения рецидива и прогрессирования заболевания. Однако способность опухолевых клеток захватывать йод в десятки раз ниже, чем у нормальных тиреоцитов, а после операции, какой бы опытный хирург ее не выполнял, в ложе ЩЖ остаются микро- и/или макроскопические очаги ти-



ности от заболевания потребуются рандомизация 3100 пациентов для получения статистически значимых результатов. Тем не менее в 2005 г. на симпозиуме Общества хирургов-онкологов в Атланте А. Shaha [45, 53] представил результаты исследований, основанные на ретроспективных наблюдениях и парных исследованиях в пользу проведения органосохраняющих операций у больных с дифференцированным РЩЖ: 80% пациентов с дифференцированным РЩЖ после проведения гемитиреоидэктомии имеют высокую продолжительность жизни и крайне низкий риск заболевания; 5% больных погибают от РЩЖ независимо от метода лечения; остальные 15% нуждаются в проведении тотальной тиреоидэктомии для последующего лечения  $^{131}\text{I}$  — методом, показавшим некоторые преимущества, особенно у пациентов группы высокого риска или при подозрении на отдаленные метастазы. Данное преимущество свидетельствует о том, что для принятия правильного решения необходимы понимание биологической природы РЩЖ, правильная оценка прогностических факторов и анализ групп риска.

При распределении больных по группам риска учитываются возраст, стадия, характер роста, гистологический вариант и размер опухоли, наличие отдаленных метастазов. Основываясь на этих прогностических факторах, можно разделить пациентов на 3 группы риска [39]:

1) группа минимального риска — солитарная опухоль T1 ( $\leq 1$  см) N0M0 без прорастания капсулы ЩЖ; 2) группа низкого риска — опухоль T1 ( $> 1$  см) N0M0, или T2N0M0, или первично-множественная опухоль T1N0M0; 3) группа высокого риска — любая опухоль T3 или T4, или T, N1 или M1.

На основании данной классификации выживаемость пациентов в группе минимального риска составляет 99%, в группе низкого риска — 87%, в группе высокого риска — 57% [47].

Некоторые хирурги при наличии минимальной тиреоидной карциномы в качестве первичного лечения рекомендуют проведение экстрафасциальной гемитиреоидэктомии с удалением перешейка [48, 53].

Минимальная папиллярная тиреоидная карцинома определяется как раковая опухоль размером менее 1 см, которая не распространяется за пределы тиреоидной капсулы и не сопровождается метастазированием или ангиоинвазией. Эти образования могут быть обнаружены случайно в ЩЖ, резецированной по поводу других заболеваний, таких как болезнь Грейвса или узловой зоб. Кроме того, эти опухоли часто обнаруживают в ЩЖ при аутопсии. Смертность среди пациентов с такими опухолями составляет приблизительно 0,1% при частоте рецидивов порядка 5% [21]. Поэтому многие клиницисты пришли к заключению, что у этих опухолей благоприятный прогноз и проведение тиреоидэктомии или терапия радиоактивным йодом в большинстве случаев не показаны. В то же время в силу целого ряда причин отсутствует согласованное мнение относительно необходимого объема операции у больных группы низкого риска.

В одном из исследований А. Shaha и соавт. [46] сравнили результаты тиреоидэктомии и гемитиреоидэктомии в большой группе пациентов низкого риска. Выявлено отсутствие различий в показателях местного рецидива и выживаемости. По данным последних исследований не обнаружено достоверных различий в исходах заболевания у пациентов группы низкого риска при использовании терапии  $^{131}\text{I}$  и без нее [45]. Дальнейшее наблюдение этих пациентов можно проводить при помощи ультразвукового исследования.

Осложнения, связанные с операциями на ЩЖ, являются основополагающими при выборе метода лечения. Уровень осложнений прямо пропорционален объему операции и обратно пропорционален опыту оперирующего хирурга [6, 9, 51]. Без сомнения, много опытных хирургов рассматривают тотальную тиреоидэктомию как метод выбора при РЩЖ, так как могут сделать данную операцию с минимумом осложнений. Однако данный аргумент не предполагает, что тотальная тиреоидэктомия — лучший метод лечения РЩЖ. Важна адекватность объема вмешательства с учетом распространенности заболевания, прогностических факторов и группы риска [47]. Другой упоминаемый аргумент для проведения тотальной тиреоидэктомии — это удаление микроскопических очагов карциномы в противоположной доле ЩЖ. Однако микроскопический мультицентрический РЩЖ не оказывает влияния на исход. Менее чем у 5% пациентов выявляется опухоль в противоположной доле, и этим пациентам может быть проведено повторное хирургическое лечение [6, 46].

Главный прогностический фактор — распространение заболевания за пределы капсулы ЩЖ — в основном обнаруживается во время операции. Если имеется значительное экстраиреоидное распространение с прорастанием опухоли в соседние анатомические структуры, таким пациентам следует выполнять тотальную тиреоидэктомию. Тотальную тиреоидэктомию также следует выполнять больным старше 45 лет с опухолями размером больше 4 см, с неблагоприятным гистологическим типом (низкодифференцированный, инсुлярный или крупноклеточный рак).

Таким образом, тактику лечения дифференцированного РЩЖ должны определять совместно эндокринолог и хирург. В каждом конкретном случае изначально правильно выбранная тактика лечения с учетом прогностических факторов позволяет добиваться наилучших результатов лечения при минимальных осложнениях.

### Терапия радиоактивным йодом

Клетки дифференцированного РЩЖ, как правило, сохраняют способность накапливать йод, что позволяет эффективно использовать  $^{131}\text{I}$  для диагностики и лечения рецидива и прогрессирования заболевания. Однако способность опухолевых клеток захватывать йод в десятки раз ниже, чем у нормальных тиреоцитов, а после операции, какой бы опытный хирург ее не выполнял, в ложе ЩЖ остаются микро- и/или макроскопические очаги ти-



реоидной ткани, в которых могут оставаться фокусы опухоли. Этим определяется необходимость абляции  $^{131}\text{I}$  остатков нормальной ткани ЩЖ после тиреоидэктомии.

Абляция  $^{131}\text{I}$  после операции преследует три главные цели [31, 32, 42]:

- 1)  $^{131}\text{I}$  разрушает резидуальную ткань ЩЖ;
- 2) способствует выявлению рецидива и/или прогрессирования опухолевого процесса по результатам сцинтиграфии всего тела;
- 3) позволяет использовать сывороточный тиреоглобулин как опухолевый маркер в дальнейшем мониторинге больных.

По мнению американских исследователей, терапия  $^{131}\text{I}$  показана всем пациентам с дифференцированным РЩЖ, перенесшим тиреоидэктомию на этапе хирургического лечения [31]. Европейский консенсус 2006 г. определяет абсолютные показания к проведению радиойодабляции только для больных высокой группы риска [13]. Некоторые клиницисты также назначают абляцию  $^{131}\text{I}$  больным, входящим в группу низкого риска [43, 51]. В то же время другие исследователи воздерживаются от применения абляции у пациентов из группы низкого риска из-за отсутствия подтвержденных данных о ее благоприятном влиянии на исход заболевания [23]. Иными словами, вопрос о целесообразности рутинного назначения  $^{131}\text{I}$  для абляции больных с дифференциальным РЩЖ группы низкого риска остается спорным.

Применение абляции/терапии  $^{131}\text{I}$  нецелесообразно, если [38]:

- опухоль ЩЖ не является папиллярным или фолликулярным раком;
- первичная опухоль ЩЖ меньше 1 см, представлена одним фокусом, не прорастает в капсулу ЩЖ и не имеет метастазов (так называемая микрокарцинома);
- выполнена операция на ЩЖ меньше по объему, чем тотальная тиреоидэктомия.

Активность  $^{131}\text{I}$ , используемая для абляции резидуальной тиреоидной ткани, варьирует от 30 до 200 мКи, причем более высокие дозы назначают при больших остатках тиреоидной ткани (после операции) или при подозрении на наличие регионарных и/или отдаленных метастазов [3, 33, 52, 55]. Если накопление  $^{131}\text{I}$  тиреоидными остатками через 24 ч превышает 20% от счета всего тела, больному рекомендуют повторное хирургическое вмешательство [26]. В странах Европы максимально разрешенная активность  $^{131}\text{I}$ , которую можно назначать в амбулаторных условиях, составляет 30 мКи, поэтому большинство европейских специалистов предпочитают применять именно эту активность. Анализ результатов использования различных "фиксированных" активностей  $^{131}\text{I}$  продемонстрировал, что эффективность абляции увеличивается с 73 до 87% прямо пропорционально назначаемой активности  $^{131}\text{I}$  от 30 до 100 мКи [1, 33, 38, 39]. При этом необходимо учитывать, что, чем выше назначаемая активность, тем выше риск нежелательных побочных эффектов, таких как гипопаратиреоз, сиалоаденит, постлучевой тиреоидит. В связи с этим ряд

авторов считают необходимым учитывать количество остаточной тиреоидной ткани и ее функциональную активность для расчета оптимальной абляционной активности  $^{131}\text{I}$  [41]. В настоящее время специалисты Европы пришли к соглашению, что назначаемая после операции аблятивная активность  $^{131}\text{I}$  может варьировать от 30 до 100 мКи с учетом величины остатков тиреоидной ткани и признаков рецидива или прогрессирования опухоли [38].

Диагностическую сцинтиграфию всего тела проводят после назначения 2—5 мКи  $^{131}\text{I}$  по следующим показаниям:

- поиск и локализация патологических накоплений при повышении в крови уровня ТГ или наличии признаков рецидива заболевания по данным другим методов (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ);
- оценка эффективности терапии  $^{131}\text{I}$ .

Исследование выполняют на фоне эндогенной стимуляции уровня ТТГ после отмены препаратов  $\text{L-T}_4$  или на фоне экзогенной стимуляции рекомбинантным человеческим ТТГ (рчТТГ), что позволяет продолжить терапию препаратами  $\text{L-T}_4$  и избежать развития гипотиреоза.

После проведения успешной абляции  $^{131}\text{I}$  и нормализации картины распределения  $^{131}\text{I}$  по данным сцинтиграфии всего тела допустимым уровнем ТГ в сыворотке крови на фоне супрессивной терапии тироксином считается показатель не более 2 нг/мл [35]. Необходимо также учитывать уровень антител к ТГ (АТ-ТГ), особенно у больных с аутоиммунным тиреоидитом в анамнезе или перенесших постлучевую тиреоидит [16]. При увеличении содержания тиреоглобулина в сыворотке крови выше 2 нг/мл пациенту проводят углубленное обследование на фоне эндогенной или экзогенной стимуляции уровня ТТГ. При обнаружении рецидива заболевания выполняют терапию  $^{131}\text{I}$  в диапазоне активности от 70 до 200 мКи в зависимости от характера и обширности метастатического поражения [56]. Неоднозначным является ответ на вопрос о необходимости выполнения терапии  $^{131}\text{I}$  больным с дифференцированным РЩЖ, имеющим повышенный уровень ТГ в крови и нормальную картину распределения  $^{131}\text{I}$  при диагностической сцинтиграфии всего тела. В клинической практике изредка встречаются наблюдения, когда, кроме повышения уровня ТГ в крови, рецидив заболевания не находит подтверждения другими объективными методами обследования (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ). Большинство исследователей в таких ситуациях предпочитают назначать терапевтическую активность  $^{131}\text{I}$ , предвосхищая дальнейшее прогрессирование возможного "скрытого" рецидива. Так, в 4 исследованиях [9, 19, 24, 25] был описан 51 больной с подозрением на метастатическое поражение, высказанное на основании повышения уровня ТГ в крови при отрицательной картине сцинтиграфии всего тела после назначения диагностической активности  $^{131}\text{I}$ . У 46 (90%) из них после проведения радиойодтерапии было зарегистрировано снижение уровня ТГ в крови, что послужило подтверждением рецидива РЩЖ.



### Супрессивная терапия препаратами L-T<sub>4</sub>

Терапия препаратами L-T<sub>4</sub> у больных с дифференцированным РЩЖ преследует две цели: коррекцию послеоперационного гипотиреоза и подавление ТТГ-зависимого роста резидуальных опухолевых клеток [7, 31]. Было доказано, что клетки дифференцированной аденокарциномы, происходящие из фолликулярного эпителия, имеют рецепторы ТТГ. В ответ на стимуляцию этих рецепторов происходит увеличение экспрессии нескольких тироспецифических белков (ТГ, натрий-йодного симпортера) и увеличивается уровень клеточной пролиферации [8], т. е. предполагается, что эти опухоли могут расти под воздействием ТТГ [5]. С другой стороны, имеются данные о том, что дифференцированный РЩЖ может прогрессировать независимо от физиологического воздействия ТТГ [10].

Традиционно целью терапии препаратами L-T<sub>4</sub> считается подавление секреции гипофизарного ТТГ, об эффективности супрессии судят на основании результатов определения концентрации этого гормона в сыворотке крови чувствительными иммунологическими методами. Тем не менее эффективность супрессивной терапии остается недоказанной, поскольку проспективные контролируемые исследования никогда не проводились. Данные ретроспективного вариационного анализа продемонстрировали увеличение выживаемости у пациентов, получавших супрессивную терапию препаратами L-T<sub>4</sub> [5, 32, 52]. Однако в ряде подобных исследований положительный эффект супрессивной терапии был документирован только у больных старше 50 лет. У некоторых пациентов этот эффект и вовсе был незначительным, если его оценивали с использованием иных факторов риска. В то же время многие исследователи отмечали уменьшение частоты рецидивов опухолевого роста, благодаря подавлению секреции ТТГ под воздействием супрессивной терапии, как при папиллярной, так и при фолликулярной аденокарциноме [12].

В настоящее время появилась возможность весьма тщательно оценивать степень подавления секреции ТТГ благодаря созданию высокочувствительных методов определения его концентрации [24, 30]. Рекомендуются использовать методы анализа ТТГ 3-го поколения, которые позволяют выявлять его присутствие в сыворотке в концентрациях порядка 0,01 мЕд/л [12].

До сих пор активно обсуждается вопрос о том, что более опасно для пациента: предотвращение рецидива дифференцированного РЩЖ на фоне супрессивной терапии препаратами L-T<sub>4</sub> или неблагоприятное влияние медикаментозного тиреотоксикоза на сердце и кости. Побочные эффекты супрессивных доз L-T<sub>4</sub> включают нарушения диастолической функции миокарда, увеличение частоты сердечных сокращений и предсердные аритмии, а также могут вызывать ускорение костного ремоделирования и остеопороз [11, 21]. По этой причине многие специалисты считают, что полное подавление секреции гипофизарного ТТГ на протяжении длительного периода ниже уровня 0,1 мЕд/л неце-

лесообразно [33, 36]. В то же время большинство клиницистов полагают, что у подавляющего числа больных группы низкого риска на основании результатов прогностической балльной оценки хороший эффект дает относительно слабое подавление секреции ТТГ. У таких пациентов концентрацию сывороточного ТТГ следует поддерживать на уровне 0,1–0,4 мЕд/л [3, 12] или же проводить им обычную заместительную терапию с целевым значением уровня ТТГ 0,5–1 мЕд/л [39].

По имеющимся на сегодняшний день данным контролируемых исследований, назначение высоких доз L-T<sub>4</sub> в целях подавления уровня ТТГ имеет преимущества по сравнению с обычной заместительной терапией, при которой поддерживается эутиреоидное состояние — нормальный уровень ТТГ [11, 12, 24, 25]. Таким образом, предпочтительно поддержание подавленного уровня ТТГ. Исключение могут составлять пожилые больные или больные с тяжелым заболеванием сердца и выраженным остеопорозом.

До сих пор не проведены проспективные исследования в целях определения оптимальной концентрации ТТГ, которая приводила бы к максимальным показателям выживаемости при сведении к минимуму побочных эффектов длительной супрессивной терапии. Следствием подобной ситуации является недооценка значения клинических наблюдений и индивидуализированного подхода к назначению терапии препаратами L-T<sub>4</sub> больным с дифференцированным РЩЖ.

### Наблюдение

Динамическое наблюдение пациентов с дифференцированным РЩЖ начинается с оценки вероятности летальности и рецидива и основывается на индивидуальных прогностических факторах. Эту информацию используют для планирования последующего динамического наблюдения. Контроль может быть минимальным (оценка области шеи с использованием УЗИ 1 раз в год при заместительной терапии препаратами L-T<sub>4</sub>) или более обстоятельным (сканирование всего тела и исследование уровня ТГ крови каждые полгода после отмены препаратов L-T<sub>4</sub> у пациентов группы высокого риска).

Внедрение в клиническую практику исследования опухолевых маркеров, в частности ТГ при дифференцированных формах РЩЖ, существенно повысило эффективность наблюдения за пациентами [3, 14]. Ткань ЩЖ является единственным источником поступления ТГ в кровь. После тотальной тиреоидэктомии и успешной абляции <sup>131</sup>I ТГ должен практически отсутствовать в сыворотке крови (т. е. его концентрация должна быть ниже 2 нг/мл или вовсе не определяться). После гемитиреоидэктомии уровень сывороточного ТГ, как правило, не превышает 10 нг/мл в условиях супрессивной терапии препаратами L-T<sub>4</sub> и при отсутствии метастазов [4]. Существует и такое мнение: поскольку некоторые опухоли ЩЖ слабо секретируют ТГ, необходима оценка их секреторной активности на основании результатов измерения концентрации сывороточного ТГ в предоперационном периоде. Целе-



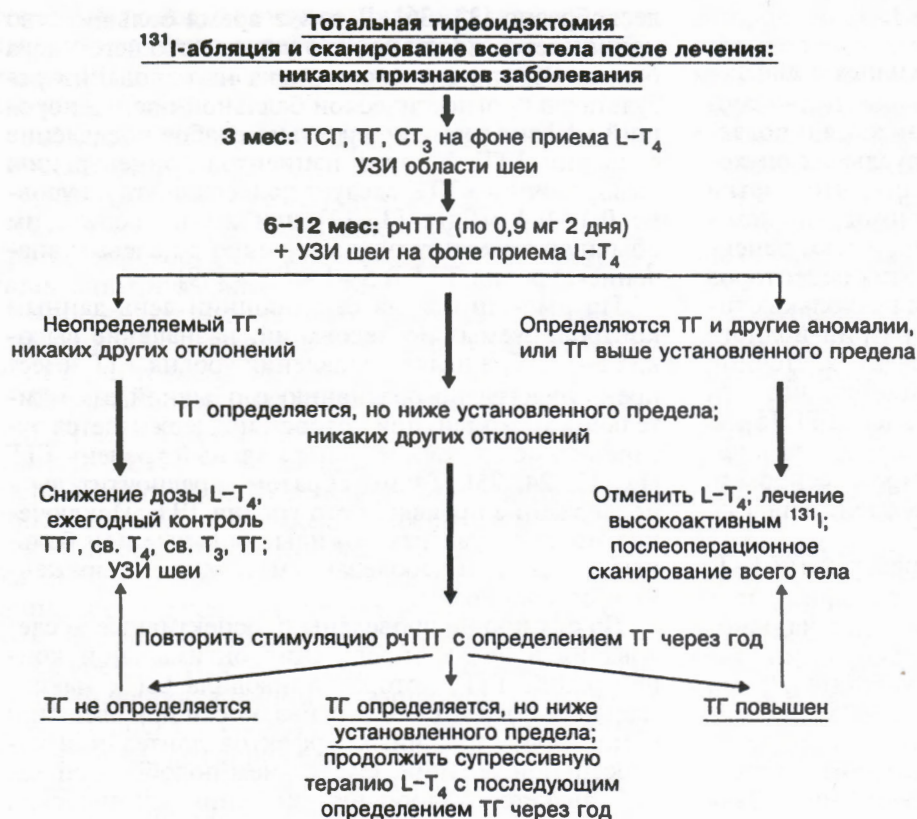


Схема наблюдения пациентов с ДРЩЖ после первичного лечения.

сообразно сохранять все пробы, в которых определяли концентрацию ТГ, поскольку может потребоваться сравнение ранее полученных показателей с результатами текущих измерений, особенно в тех случаях, когда используют разные методы его определения [15].

Продукция и концентрация ТГ в крови зависят от уровня ТТГ, поэтому при определении содержания ТГ всегда должен определяться уровень ТТГ. Отсутствие ТГ в сыворотке крови на фоне высокой концентрации ТТГ фактически исключает рецидив опухолевого процесса более чем у 99% пациентов с дифференцированным РЩЖ [50]. В отличие от этого повышенный уровень ТГ даже в условиях подавления уровня ТТГ служит показателем наличия остаточной опухолевой ткани. Низкая концентрация сывороточного ТГ в условиях подавленного уровня ТТГ не исключает наличия рецидива или метастазов дифференцированного РЩЖ, поэтому измерять концентрацию сывороточного ТГ у больных группы высокого риска наиболее целесообразно на фоне эндогенной или экзогенной стимуляции содержания ТТГ. По данным ряда клинических исследований стимуляция ТТГ методом введения рчТТГ исключает развитие гипотиреоза и способствует улучшению качества жизни пациента в период исследования [39, 44].

Определение уровня ТГ на фоне введения рчТТГ существенно повышает эффективность мониторинга пациентов с дифференцированным РЩЖ и упрощает его. Более того, стимулированный рчТТГ уровень ТГ в крови является достаточно чувствительным в качестве единственного теста для мониторинга пациен-

тов группы низкого риска. Применение рчТТГ может улучшить эффективность абляции тиреоидной ткани <sup>131</sup>I после тиреоидэктомии по поводу дифференцированного РЩЖ [40].

Клиническое значение исследования уровня ТГ при динамическом наблюдении пациентов, получавших лечение по поводу дифференцированного РЩЖ, определяется чувствительностью и специфичностью метода его выявления. В последние 10 лет иммунометрические методы (ИММ) в значительной мере вытеснили радиоиммунный анализ (РИА), поскольку ИММ могут быть полностью автоматизированы, требуют более короткой инкубации и позволяют достигнуть максимальной чувствительности. Но тем не менее современные ИММ имеют существенные технические ограничения, которые негативно сказываются в клинической практике [50]. Современные методы определения уровня ТГ не позволяют полностью избежать возможных ошибок, связанных с циркулирующими АТ-ТГ [37]. При наличии АТ-ТГ результаты анализа

концентрации ТГ могут быть недостоверны: ложно высокими либо ложно заниженными. В связи с этим необходим рутинный скрининг всех проб, используемых для определения уровня сывороточного ТГ на наличие АТ-ТГ, а лаборатория, проводящая соответствующие анализы, должна информировать клинициста о всех случаях обнаружения этих АТ в концентрациях, которые могут приводить к искажению результатов оценки ТГ. В настоящее время отсутствуют коммерческие методики определения ТГ, исключающие воздействие АТ-ТГ на результаты анализа. Иммунологические методы, позволяющие одновременно определять как свободный, так и связанный с антителами ТГ, обладают преимуществом перед методами, измеряющими только свободный ТГ [50].

Таким образом, при наблюдении больных с дифференцированным РЩЖ наибольший акцент делается на определение ТГ как опухолевого маркера. В связи с тем что имеющиеся на сегодняшний день методы определения уровня ТГ не позволяют полностью избежать ошибок, связанных с циркулирующими к нему антителами, необходимо комплексное обследование, включающее также сцинтиграфию всего тела с <sup>131</sup>I, УЗИ и, возможно, другие методы визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ), особенно у пациентов высокой группы риска.

## Заключение

Проблемы современной диагностики и выбора оптимального метода лечения пациентов с диффе-



ренцированным РЩЖ в настоящее время остаются актуальными. Дифференцированный РЩЖ является наиболее частой опухолью эндокринных желез и представлен многочисленными подтипами. К счастью, это заболевание в целом имеет хороший прогноз, который базируется на своевременной диагностике с применением современных схем лечения. В настоящее время специалисты Америки и Европы пришли к соглашению о том, что основным методом хирургического лечения дифференцированного РЩЖ является тотальная тиреоидэктомия, что позволяет провести в последующем терапию  $^{131}\text{I}$ , существенно снизить риск рецидива и прогрессирования заболевания, повысить эффективность дальнейшего наблюдения за пациентами. В то же время остается спорным вопрос об оптимальном объеме оперативного вмешательства у пациентов группы низкого риска. В частности, обсуждается вопрос об оптимальном объеме операции в случае небольшого инкапсулированного рака. Тем не менее в соответствии с наиболее распространенным мнением, минимальным объемом оперативного вмешательства при небольших (менее 1 см, по мнению европейских специалистов, и до 2 см, по мнению специалистов из США) папиллярных аденокарциномах является гемитиреоидэктомия.

Несмотря на многочисленные доказательства высокой продолжительности жизни пациентов, пролеченных по поводу дифференцированного РЩЖ, у них на протяжении десятилетий сохраняется определенный риск рецидива заболевания. В связи с этим наблюдение за этой категорией больных должно быть пожизненным. В клинической практике необходимо учитывать динамику уровня ТГ в крови. Использование рчТТГ существенно улучшило показатели качества жизни больных во время проведения контрольных обследований. При этом следует учесть, что интерпретация уровня ТГ в крови приблизительно в 20–25% случаев затруднена из-за высоких титров АТ-ТГ. В связи с этим рекомендации о необходимости регулярного проведения большинству пациентов скинтиграфии всего тела с  $^{131}\text{I}$  остаются в силе.

Ретроспективные исследования частоты рецидива и летальности больных с дифференцированным РЩЖ показали, что динамическое наблюдение за этими пациентами должно основываться на изучении индивидуальных факторов риска: возраст, пол, размеры и характер роста опухоли, ее гистологический тип, наличие отдаленных метастазов, объем первичной операции и терапия  $^{131}\text{I}$ . Схема динамического наблюдения должна быть индивидуальной, с более тщательным и частым мониторингом тех пациентов, у которых прогнозируется высокий риск летальности и рецидива, и менее интенсивным — у больных других групп. В Европейском консенсусе по ведению больных дифференцированным РЩЖ предложена рабочая схема наблюдения за пациентами после первичного лечения (см. схему) [39]. Для наиболее эффективного ведения больных с дифференцированным РЩЖ необходим комплексный подход с привлечением всех специалистов — эндокринолога, онколога, радиолога, хирурга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Подвизников С. О. // Современ. онкол. — 1999. — Т. 1, № 2. — С. 8–18.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17, № 3. — С. 47.
3. AACE/AAES Medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma // Endocr. Pract. — 2001. — Vol. 7, N 3. — P. 203–220.
4. Baudin E., Do Cao C., Cailleux A. F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 1107–1111.
5. Burmeister L. A. // Thyroid Today. — 1990. — Vol. 17. — P. 1–9.
6. Cady B. // Surgery. — 1998. — Vol. 124. — P. 947–957.
7. Charib H., Mazferri E. L. // Am. J. Metab. — 1998. — Vol. 128. — P. 386–394.
8. Chen H., Udelsman R. // Surg. Clin. N. Am. — 1998. — Vol. 7. — P. 645–663.
9. Clark O. H. // Ann. Surg. — 1982. — Vol. 196. — P. 361–370.
10. Clark O. H., Hoelting D., Duh Q.-Y. // The Thyroid Gland / Ed. A. Monte. — New York, 1990. — P. 537–572.
11. Cobin R. H. // Endocr. Pract. — 1995. — Vol. 1. — P. 404–409.
12. Cooper D. S., Specker B., Ho M. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 737–744.
13. Dackiw A. P. B., Zeiger M. // Surg. Clin. N. Am. — 2004. — Vol. 84. — P. 817–832.
14. Fleming I. D., Cooper J. S., Henson D. E. et al. // Manual for Staging of Cancer. — 5th Ed. — Philadelphia, 1997. — P. 217–226.
15. Girelli M. E., Vido D. // J. Biomed. Pharmacother. — 2000. — Vol. 54. — P. 330–333.
16. Gorges R., Maniecki M., Jentzen W. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 153, N 1. — P. 49–55.
17. Hay I. D., Grant C. S., Taylor W. F. et al. // Surgery. — 1987. — Vol. 102. — P. 1088–1095.
18. Hay I. D. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1990. — Vol. 19. — P. 545–576.
19. Hay I. D., Bergtall E. J., Goellner J. R. et al. // Surgery. — 1993. — Vol. 114. — P. 1050–1058.
20. Hay I. D., Grant C. S., Bergtall E. L. et al. // Surgery. — 1998. — Vol. 124. — P. 958–966.
21. Hay I. D., McConahey W. M., Goellner J. R. // Trans. Am. Clin. Climat. Assoc. — 2000. — Vol. 113. — P. 241–260.
22. Hodgson N. C., Button J., Solorzano C. C. // Ann. Surg. Oncol. — 2004. — Vol. 11. — P. 1093–1097.
23. Hoyes K. P., Owens S. E., Mills M. N., Allan E. // Nucl. Med. Commun. — 2004. — Vol. 25, N 3. — P. 245–251.
24. Hundahl S. A., Fleming I. D., Fremgen A. M. et al. // Cancer. — 1998. — Vol. 83. — P. 2638–2648.
25. Hundahl S. A., Cady B., Cunningham M. P. et al. // Cancer. — 2000. — Vol. 89. — P. 202–217.
26. Karam M., Gianoukakis A., Feustel P. J. et al. // Nucl. Med. Commun. — 2003. — Vol. 24, N 5. — P. 489–495.
27. Landis S. H., Murray T., Bolden S., Wingo P. A. // Cancer J. Clin. — 1998. — Vol. 48. — P. 6–29.
28. Machens A., Holzhausen H. J., Dralle H. // Cancer. — 2005. — Vol. 103. — P. 2269–2273.
29. Massin J. P., Savoie J. C., Garnier H. et al. // Cancer. — 1984. — Vol. 53. — P. 982–992.
30. Mazzaferri E. L., Samaan N. // Thyroid Carcinoma: Papillary and Follicular. — Cambridge, 1993. — P. 278–333.
31. Mazzaferri E. L., Jhiang S. M. // Trans. Am. Clin. Climat. Assoc. — 1994. — Vol. 106. — P. 151–170.
32. Mazzaferri E. L., Jhiang S. M. // Am. J. Med. — 1994. — Vol. 49. — P. 418–428.
33. Mazzaferri E. L., Jhiang S. M. // Am. J. Med. — 1994. — Vol. 97. — P. 418–428.
34. Mazzaferri E. L., Young R. L. // Am. J. Med. — 1998. — Vol. 70. — P. 511–518.
35. Mazzaferri E. L., Robbins R. J., Spencer C. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 4. — P. 1433–1441.
36. Esnaja N. F., Cantor S. B., Sherman S. I. et al. // Surgery. — 2001. — Vol. 130. — P. 921–930.
37. Paccini F., Molinaro E., Lippi F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 5686–5690.
38. Paccini F., Schlumberger M., Harmer G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 153. — P. 651–659.



39. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 154. — P. 787–803.
40. Robbins R. J., Larson S., Sinha N. et al. // J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 43, N 11. — P. 1482–1488.
41. Rosario P. W., Reis J. S., Barroso A. L. et al. // Nucl. Med. Commun. — 2004. — Vol. 25. — P. 1077–1081.
42. Samaan N. A., Schultz P. N., Hickey R. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 714–720.
43. Sawka A. M., Thepamonghol K., Brouwers M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 3668–3676.
44. Schroeder P., Haugen B., Pacini F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 3. — P. 878–884.
45. Shah J. P., Loree T. R., Dharker D., Strong E. W. // Am. J. Surg. — 1993. — Vol. 166. — P. 331–335.
46. Shaha A. R., Shah J. P., Loree T. R. // Ann. Surg. Oncol. — 1997. — Vol. 4. — P. 328–330.
47. Shaha A. R. // Laryngoscope. — 2000. — Vol. 110. — P. 183–193.
48. Shaha A. R. // Laryngoscope. — 2004. — Vol. 114. — P. 393–402.
49. Sosaj A., Bowman H. M., Tielsch J. M. et al. // Ann. Surg. — 1998. — Vol. 228. — P. 320–330.
50. Spencer C. // Thy. Internat. — 2003. — Vol. 4.
51. Taylor T., Specker B., Robbins J. et al. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — P. 622–627.
52. Thyroid Carcinoma / Ed. M. M. Kaplan // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1990. — Vol. 19. — P. 469–766.
53. Udelsman R., Lakatos E., Ladenson P. // Wld J. Surg. — 1996. — Vol. 20. — P. 88–93.
54. Udelsman R., Shaha A. R. // Lancet Oncol. — 2005. — Vol. 6. — P. 529–531.
55. Verkooijen R. B., Stokkel M. P., Smit J. W., Pauwels E. K. // Eur. J. Nucl. Med. — 2004. — Vol. 31, N 4. — P. 499–506.
56. Woodrum D. T., Gauger P. G. // J. Surg. Oncol. — 2005. — Vol. 89, N 3. — P. 114–121.

Поступила 02.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.453-07:616.316-008.84:577.175.534

А. М. Лапина, Е. И. Марова, Н. П. Гончаров, С. Д. Арапова, Л. Я. Рожинская

## ИССЛЕДОВАНИЕ СВОБОДНОГО КОРТИЗОЛА В СЛЮНЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ, Москва

В последние годы широко применяется метод исследования стероидных гормонов (кортизола, тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата, прогестерона, эстрадиола) в слюне, как для научных исследований, так и в клинической практике, для диагностики патологии надпочечников и половых желез [15, 19, 26, 32].

На протяжении последних 30 лет кортизол в слюне измеряют для изучения функции надпочечников и системы регуляции гипофиз—надпочечники как в физиологических условиях, так и при патологии, однако в настоящее время остается ряд дискуссионных вопросов [28, 31].

**Физиологические особенности свободного кортизола при его исследовании в слюне.** При измерении свободных форм стероидов в слюне, включая и кортизол, необходимо было ответить на вопрос, зависит ли их концентрация от скорости выделения слюны в протоки. В ходе исследования со стимуляцией слюноотделения собирали образцы слюны по 50 мкл каждые 30 с, измерения концентрации кортизола показали отсутствие различий до и после активации слюноотделения. Таким образом, была доказана независимость концентрации свободного кортизола в слюне от скорости тока слюны, что имеет принципиальное значение при интерпретации результатов.

Известно, что в слюне присутствует фермент НВ-гидроксистероиддегидрогеназа, конвертирующая кортизол в кортизон, поэтому было необходимо ответить на вопрос: насколько концентрация кортизола в слюне соответствует уровню свободного гормона в крови? Клинические исследования на добровольцах, у которых продукция собственного кортизола была "выключена" введением дексаметазона с последующим экзогенным введением кортизола гемисукцината в дозе 2,5–5 мг, показали, что

содержание свободного кортизола в крови и в собранных порциях слюны было полностью идентичным уровню гормона в обеих биологических жидкостях, причем в широком диапазоне его концентраций. Приведенные данные свидетельствуют о том, что возможная конверсия кортизола в кортизон имеет место, но она существенно не влияет на количественные параметры кортизола в слюне. Исследование с дексаметазоном с последующим экзогенным введением кортизола и взятием крови со сбором слюны каждые 60 с продемонстрировало быстрое проникновение свободного кортизола в слюну из крови, о чем свидетельствовало многократное увеличение его уровня в слюне одновременно с повышением концентрации кортизола в крови.

**Преимущества определения свободного кортизола в слюне перед его исследованием в сыворотке и плазме крови.** Наиболее очевидное преимущество исследования кортизола и других стероидных гормонов в слюне — это определение свободных форм гормонов. Неинвазивный сбор исследуемого материала (сбор слюны возможен в амбулаторных условиях) позволяет избежать стрессовых ситуаций, связанных с посещением стационара, взятием крови из вены, легковосполним у детей [17].

Исследование слюнной жидкости для определения уровня кортизола существенно снижает затраты, так как в большинстве случаев не требует госпитализации больного. Достаточно однократного визита к доктору с получением четкой инструкции о правильности и временном интервале сбора слюны в домашних условиях. Кроме того, снижаются транспортные расходы, а также расходы на преаналитическом этапе (центрифугирование крови, использование вакуум-тейнеров, работа квалифицированного персонала, замораживание плазмы), ко-