

23. *Obminski Z.* // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 1998. — Vol. 106. — P. 85–88.
24. *Rittmaster R. S., Arab D. M., Lehman L.* // *Fertil. and Steril.* — 1996. — Vol. 65. — P. 962–965.
25. *Rosner W.* // *J. Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 82. — P. 2014–2015.
26. *Rosner W.* // *J. Clin. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 86, N 6. — P. 2903–2905.
27. *Rosner W., Auchus R., Azziz R. et al.* // *J. Clin. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 92. — P. 405–413.
28. *Sarkova T., Eriksson C. J.* // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* — 2003. — Vol. 27, N 4. — P. 682–685.
29. *Schurmeyer T., Nieschlag E.* // *Ninth Tenovus Workshop-Immunoassays of Steroids in Saliva.* — Cardiff, 1982. — P. 202–209.
30. *Sikaris K., McLachlan R. I., Kazlauskas R. et al.* // *J. Clin. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 90, N 11. — P. 5928–5936.
31. *Stockl D., Franzini C., Kratochvila J. et al.* // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* — 1996. — Vol. 34. — P. 319–337.
32. *Svaritberg J., Jorde R., Sundsfjord J. et al.* // *J. Clin. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 88. — P. 3099–3104.
33. *Taieb J., Mathian B., Millot F. et al.* // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 49. — P. 1371–1385.
34. *Van Uytvanghe K., Stockl D., Kaufman J. M. et al.* // *Clin. Chem.* — 2004. — Vol. 50. — P. 2101–2110.
35. *Vermeulen A., Kaufman J. M.* // *Horm. Res.* — 1995. — Vol. 43, N 1–3. — P. 25–28.
36. *Vermeulen A., Kaufman J. M., Giagulli V. A.* // *J. Clin. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 81. — P. 1821–1826.
37. *Vermeulen A., Verdonc K. L., Kaufman J. M.* // *J. Clin. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 84. — P. 3666–3672.
38. *Vermeulen A., Kaufman J. M.* // *Aging Male.* — 2002. — Vol. 5. — P. 170–176.
39. *Waggoner W., Boots L. R., Azziz R.* // *Gynecol. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 13, N 6. — P. 394–400.
40. *Wall J. R., Jarrett R. J., Zimmet P. Z. et al.* // *Lancet.* — 1973. — Vol. 1. — P. 967–968.
41. *Wang C., Catlin D. H., Demers L. M. et al.* // *J. Clin. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 89. — P. 534–543.
42. *Wheeler M. J.* // *CPD Clin. Biochem.* — 2003. — Vol. 5. — P. 86–90.
43. *Zhan Sh.* // *Curr. Pharm. Analys.* — 2005. — Vol. 1. — P. 3–14.

Поступила 21.03.08

◆ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441-006.6-07-08

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клинические рекомендации согласительной комиссии

Состав согласительной комиссии

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва	В. Ж. Бржезовский, Т. И. Зайцева, Т. Т. Кондратьева, М. А. Кропотов, Е. Г. Матякин, А. И. Павловская, А. И. Пачес, В. Г. Поляков, С. Субраманиан, Р. В. Шишков, В. Н. Шолохов
ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, Москва	А. Ю. Абросимов, Д. Г. Бельцевич, В. Э. Ванушко, И. И. Дедов, Н. С. Кузнецов, Н. В. Мазурина, Г. А. Мельниченко, Н. М. Платонова, В. Н. Сморшок, Е. А. Трошина, В. В. Фадеев
ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий	В. О. Ольшанский, И. В. Решетов
ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск	П. И. Гарбузов, Б. Я. Дроздовский, А. А. Ильин, В. С. Паршин, А. А. Родичев, П. О. Румянцев, А. Ф. Цыб
НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН	Е. Л. Чойнзонов
ФГУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург	А. С. Барчук, Л. М. Берштейн, Р. И. Вагнер, Е. В. Левченко, А. Е. Михнин
Ростовский НИИ онкологии Минздравсоцразвития РФ	П. В. Светицкий
ОКД № 1 Москвы	Л. Г. Кожанов, М. А. Сдвижков, М. Р. Финкельштерн
Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН	И. В. Вихлянов

ФХК ММА им. И. М. Сеченова	Л. И. Ипполитов, С. С. Харнас, К. Е. Чилингариди
ФГУ НМЦХ им. Н. И. Пирогова Росмед-технологий, Москва	П. С. Ветшев, В. А. Животов, А. А. Знаменский
СПб КОД	С. В. Рачинский
РМАПО, Москва	В. О. Бондаренко, Т. И. Дэпюи
СПбГПМА	А. Ф. Романчишен
СПбГМУ им. И. П. Павлова	Е. Н. Гринева
СПб Северо-западный медицинский центр МАПО	А. Н. Бубнов, И. В. Слепцов
Ленинградский ООД	А. В. Карпенко
ГОУ ВПО Челябинская ГМА Росздрава	В. А. Привалов, С. В. Яйцев
Самарский ООД	В. И. Письменный
Свердловский ООД	Г. А. Гинзбург
Ярославский онкологический центр	А. Л. Ключихин
Новокузнецкий ГОД	И. Ю. Пеганов
ГОУ ВПО Смоленская ГМА Росздрава	А. Н. Барсуков

1. Введение

1.1. Цель и статус рекомендаций

Данные рекомендации представляют собой документ, объединяющий мнения членов согласительной комиссии по ключевым и наиболее спорным проблемам диагностики и лечения дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ), которые сложились в отечественной клинической практике. Эти рекомендации не являются официальным документом, утвержденным теми или иными структурами системы здравоохранения и носят рекомендательный характер. Согласительная комиссия представляет собой инициативную группу специалистов, работающих в разных лечебных и научно-исследовательских учреждениях, а сами рекомендации — документом, созданным в ходе многочисленных дискуссий, проходивших на заседаниях, и в процессе подготовки итогового текста по электронной почте. Основными предпосылками к созданию данных клинических рекомендаций явились:

- отсутствие единых подходов к диагностике и лечению больных дифференцированным РЩЖ;
- необходимость адаптации ряда международных клинических рекомендаций, вышедших в последние годы, положения которых существенно отличаются от реальной клинической практики, сложившейся в РФ;
- необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с дифференцированным РЩЖ, что отражено составом согласительной комиссии (онкологи, хирурги, радиологи, эндокринологи, патоморфологи).

Мнения отдельных членов комиссии могут несколько отличаться от приведенных положений, поскольку в случае значительных расхождений текст рекомендаций будет отражать точку зрения доминирующего большинства. В случае разделения мнений будет указана доля экспертов, поддерживающих то или иное положение рекомендаций.

1.2. Ограничения рекомендаций

Представленные рекомендации не претендуют на систематическое изложение всех аспектов диагностики и лечения дифференцированного РЩЖ, не призваны заменить руководства и учебные пособия по этому вопросу и носят рекомендательный характер. Они отражают согласительное мнение лишь по наиболее спорным вопросам. В реальной клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, в связи с чем окончательное решение в отношении конкретного пациента и ответственность за его лечение возлагаются на лечащего врача.

Диагностика

2.1. Первичная диагностика

Диагностика РЩЖ подразумевает комплекс методов физикального и инструментального обследования. Подавляющее большинство наблюдений РЩЖ выявляется при обследовании пациентов по поводу узлового эутиреоидного зоба. Несмотря на высокую разрешающую способность, УЗИ не следует использовать в качестве скрининга для выяв-

ления РЩЖ, за исключением отдельных групп больных (см. ниже), в связи с низкой эффективностью как с клинических, так и с финансовых позиций, связанных с верификацией большого числа наблюдений узлового коллоидного зоба, который, как правило, не имеет патологического значения и не требует хирургического лечения.

2.2. УЗИ щитовидной железы

Показания к применению:

- пациенты с пальпируемыми узлами и/или увеличением ЩЖ;
- пациенты с семейным анамнезом РЩЖ;
- пациенты с синдромами множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН 2);
- пациенты с облучением головы и шеи в анамнезе;
- пациенты с увеличенными лимфоузлами шеи;
- пациенты с неопределенными симптомами (дисфония, дисфагия, цервикальная боль, постоянный кашель) при отсутствии доказанных заболеваний верхних отделов дыхательного и пищеварительного тракта.

2.3. Тонкоигольная аспирационная биопсия

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ЩЖ с последующим цитологическим изучением материала является основным методом морфологической диагностики при узловом зобе. Показаниями для ТАБ являются:

- пальпируемые узловые образования ЩЖ размером 1 см и более;
- узловые образования ЩЖ размером 1 см и более, случайно выявленные при УЗИ;
- образования ЩЖ менее 1 см, пальпируемые или выявленные случайно при УЗИ, при наличии характерных для РЩЖ ультразвуковых признаков;
- все образования ЩЖ при наличии анамнестических, клинических или лабораторных данных о высокой вероятности наличия РЩЖ.

2.4. Сцинтиграфия ЩЖ с изотопами йода

Сцинтиграфия ЩЖ и всего тела с изотопами йода (^{131}I , ^{123}I) является методом топической и радиологической диагностики метастазов дифференцированного РЩЖ и остаточной ткани ЩЖ после проведенной тиреоидэктомии.

2.5. Другие методы

В рамках обследования пациента с узловым зобом и РЩЖ обязательна оценка функции ЩЖ (определение уровня тиреотропного гормона — ТТГ). Другие методы (рентгенография, КТ — компьютерная томография, магнитно-резонансная томография — МРТ, позитронная эмиссионная томография — ПЭТ) могут использоваться для уточнения степени местного распространения опухоли и топической диагностики метастазов по индивидуальным показаниям.

3. Лечение

Лечение и наблюдение пациентов с дифференцированным РЩЖ должны проводиться в специализированных медицинских учреждениях, обладающих полноценным арсеналом средств диагностики и высококвалифицированного лечения дифференцированного РЩЖ (онкологические стационары и отделения, отделения хирургии эндокринных органов).

3.1. Хирургическое лечение

3.1.1. Объем хирургического вмешательства

Стандартной операцией при дифференцированном РЩЖ является экстрафасциальная тиреоидэктомия. Экстрафасциальная тиреоидэктомия снижает риск летальности и персистенции заболевания и сопряжена с минимальным риском осложнений в руках опытного хирурга.

Ситуация, когда может быть выполнена экстрафасциальная гемитиреоидэктомия — солитарная опухоль до 2 см (Т1), при отсутствии достоверных до- и интраоперационных данных о поражении регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов.

Помимо операционных рисков и возможных осложнений, пациент, которому предлагается экстрафасциальная гемитиреоидэктомия, должен быть предупрежден о том, что оставшаяся доля ЩЖ будет служить препятствием для возможного проведения послеоперационной терапии радиоактивным йодом и последующего наблюдения с использованием самого высокочувствительного маркера персистенции заболевания — тиреоглобулина (ТГ).

3.1.2. Хирургическое вмешательство на лимфоузлах шеи

Удаление лимфатических узлов центральной зоны (VI уровень) должно быть выполнено во всех наблюдениях, где есть дооперационное подозрение на наличие метастазов этой зоны или метастазы подтверждены интраоперационно. Преимущества профилактического удаления этих лимфоузлов спорны; пока нет убедительных доказательств, что эта процедура достоверно снижает летальность и вероятность персистенции РЩЖ. Тем не менее удаление лимфоузлов центральной зоны позволяет четко определить стадию распространения процесса, исключает необходимость хирургических манипуляций при повторных операциях в связи с метастатическим поражением этих лимфоузлов, что влечет за собой более высокую частоту операционных осложнений.

Учитывая высокую частоту (25—30%) метастатического поражения не измененных, по данным дооперационного обследования, лимфоузлов центральной зоны, подавляющее большинство экспертов согласительной комиссии рекомендуют их превентивное удаление, дополняющее вмешательство на ЩЖ. Вмешательство на лимфатическом коллекторе II—V уровня шеи показано при доказанном их метастатическом поражении.

3.2. Послеоперационное определение стадии процесса

Послеоперационное определение стадии процесса необходимо для оценки индивидуального прогноза и выбора протокола дальнейшего ведения пациента.

1. Группа низкого риска — солитарная опухоль T1 (менее 2 см) N0M0 без признаков экстра tireоидного распространения.

2. Группа среднего риска — T2N0M0 или первично-множественный T1N0M0.

3. Группа высокого риска — любой T₃ и T₄ или любой T, N1 или M1, пациенты с персистенцией РЩЖ, больные после паллиативных операций.

3.3. Терапия радиоактивным йодом

Удаление остаточной тиреоидной ткани при помощи ¹³¹I в дальнейшем облегчает раннее выявление прогрессирования заболевания при помощи сывороточного ТГ и сцинтиграфии всего тела. Терапия ¹³¹I позволяет уничтожить микроскопические остатки опухоли, оказывая положительное влияние на прогноз. Применение высоких активностей ¹³¹I позволяет на 2–5-е сутки после процедуры выполнять сцинтиграфию всего тела и выявлять ранее не диагностированные метастазы.

Показания для проведения терапии ¹³¹I складываются из послеоперационного определения стадии процесса:

— группа низкого риска — послеоперационная терапия ¹³¹I не показана. Не установлено преимуществ в отношении частоты рецидива и летальности;

— группа среднего риска — показания определяются индивидуально. Нет однозначного мнения, должна ли терапия ¹³¹I применяться у всех пациентов или только у тех, где есть сомнения в полном хирургическом удалении ЩЖ. Нет однозначного мнения об оптимальных лечебных активностях ¹³¹I и преимущественном методе стимуляции захвата (эндогенной или с помощью рекомбинантного ТТГ);

— группа высокого риска — послеоперационная терапия ¹³¹I показана всем больным, так как достоверно уменьшает вероятность прогрессирования опухоли и увеличивает выживаемость.

3.4. Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов направлена на коррекцию послеоперационного гипотиреоза и подавление ТТГ-зависимого роста резидуальных опухолевых клеток. Препаратом выбора является левотироксин (L-T₄); применение лиотиронина (L-T₃) ограничено отдельными случаями и короткими курсами подготовки больного к сцинтиграфии с ¹³¹I. Для большинства пациентов показано достижение супрессии уровня ТТГ (целевое значение ТТГ ≤ 0,1 мЕд/л).

Назначение L-T₄ в виде заместительной терапии (целевое назначение ТТГ 0,5–1 мЕд/л) может ограничиваться следующими ситуациями:

— группа низкого и среднего риска при подтвержденной стойкой ремиссии (клиническом излечении);

— пожилые пациенты, больные с сопутствующей кардиальной патологией, даже при наличии признаков персистенции заболевания;

— больные группы высокого риска при подтвержденной стойкой ремиссии после 3–5 лет супрессивной терапии.

4. Послеоперационное ведение пациентов

Наблюдение должно проводиться в течение всей жизни пациента в специализированном медицинском учреждении. Обязательной является постановка больного на онкологический учет.

4.1. Определение тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину

Основным методом динамического наблюдения является определение ТГ — специфического высокочувствительного маркера клеток ЩЖ, клеток папиллярного и фолликулярного РЩЖ. Его необходимо осуществлять с помощью чувствительного иммунорадиометрического анализа (функциональная чувствительность не менее 1 нг/мл).

ТГ может обнаруживаться в крови пациентов после первичного лечения в течение нескольких месяцев, поэтому его определение целесообразно выполнять не ранее чем через 3 мес после операции. Любой определяемый уровень ТГ является показанием к дальнейшим диагностическим мероприятиям.

Присутствие в крови антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) может вызывать ложноотрицательные результаты в измерении ТГ. АТ-ТГ могут снижаться и исчезать у больных с полной ремиссией заболевания в течение 2–3 лет после тиреоидэктомии. Появление циркулирующих АТ-ТГ может рассматриваться как показатель опухолевой персистенции.

Стойкой ремиссией (клиническим излечением) считается состояние больного из группы низкого и среднего риска с неопределяемым уровнем ТГ и АТ-ТГ на фоне стимуляции уровня ТТГ. Больные из группы высокого риска с неопределяемым стимулированным уровнем ТГ и АТ-ТГ в течение 3–5 лет должны быть переквалифицированы в группу низкого риска.

4.2. Диагностическое ¹³¹I-, ¹²³I-сканирование всего тела

Показано больным с определяемыми уровнями сывороточного ТГ после стимуляции уровня ТТГ. Также сцинтиграфия всего тела проводится на 3–5-й день после введения лечебной активности ¹³¹I.

4.3. Дистанционная лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия в комплексном лечении дифференцированного РЩЖ должна проводиться по строгим показаниям. Дистанционная лучевая терапия применяется при отсутствии нако-

пления опухолевой тканью или метастазами ¹³¹I. Показания:

— у пациентов с остаточной опухолевой тканью ЩЖ (паллиативная операция с удалением основного массива опухоли);

— при местнораспространенных опухолях, когда имела место опухолевая инвазия в соседние органы и ткани;

— у пациентов с нерезектабельными отдаленными метастазами (кости, головной мозг).

Однозначного мнения о целесообразности применения дистанционной лучевой терапии

при дифференцированном РЩЖ на сегодняшний день нет. Большинство экспертов согласительной комиссии склоняется к ограничению ее применения.

4.4. Другие методы

КТ, МРТ, ПЭТ и сцинтиграфия костей проводятся только по медицинским показаниям, но не являются обязательным компонентом диагностического поиска дифференцированного РЩЖ.

Поступила 27.12.07

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615.272.4.03:616.379-008.64].015.4.076.9

И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко

АНТИОКСИДАНТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Росздрава

Изучено влияние оригинальных отечественных антиоксидантов — производных 3-оксиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на расстройства метаболизма, условнорефлекторного обучения и мотивированного поведения крыс при аллоксановом диабете. Установлено, что 7-дневное применение изученных лекарственных средств нормализует поведение больных животных в "открытом поле" и существенно повышает качество формирования условного рефлекса активного избегания. Производные 3-оксиридина и янтарной кислоты не уступают α-липовой кислоте по эффективности экспериментальной терапии расстройств поведения и условнорефлекторного обучения при аллоксановом диабете. Психотропные эффекты изученных антиоксидантов не зависят от их влияния на уровень липопероксидов в крови больных крыс. Только эмоксипин и мексидол оказывают одновременное корректирующее влияние на изученные проявления церебральной дисфункции, гипергликемию и дислипидемию. Мексидол характеризуется наилучшим сочетанием позитивных метаболических и психотропных эффектов при экспериментальном сахарном диабете.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, нарушение поведения, условнорефлекторное обучение, метаболические расстройства, антиоксиданты.

The effect of original antioxidants - the derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acid (emoxypin, reamberin, and mexidol) made in Russia on metabolic disturbances, conditioned training, and motivated behavior was studied in rats with alloxan diabetes. Seven-day use of the test drugs was ascertained to normalize ill animals' behavior in the open field and to substantially upgrade the quality of the formed conditioned reflex of active avoidance. The derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acid are as effective as α-lipoic acid for experimental therapy of behavioral disorders and for conditioned training in alloxan diabetes. The psychotropic effects of the test antioxidants do not depend on their action on the blood levels of lipid peroxides in ill rats. Only emoxypin and mexidol have a concomitant modulating effect on the study manifestations of cerebral dysfunction, hyperglycemia, and dyslipidemia. Mexidol shows the best combination of positive metabolic and psychotropic effects in experimental diabetes mellitus.

Key words: alloxan diabetes, behavioral disorders, conditioned training, metabolic disturbances, antioxidants.

Гипергликемия при сахарном диабете (СД) является важным фактором индукции оксидантного стресса (ОС), играющего существенную роль в развитии многочисленных осложнений СД [1, 25]. Данная закономерность особенно заметна в отношении диабетических нейропатий (ДН), нередко прогрессирующих по ОС-зависимому механизму при вполне удовлетворительной компенсации СД [25]. Считается, что достижение устойчивой компенсации углеводного обмена является необходимым [12], но недостаточным условием [1, 25] эффективной профилактики и терапии нейропатических осложнений СД. Это связано с особой чувствительностью нервной ткани к ОС [3] и СД-ассоциированным угнетением антиоксидантной защиты (АОЗ) [1, 6], которые способствуют окси-

дантному повреждению нейронов даже в ответ на кратковременные эпизоды постпрандиальной гипергликемии [25]. Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости совершенствования алгоритмов комплексного лечения ДН [7, 11, 24] за счет целенаправленной коррекции ОС-индуцированного перекисного окисления липидов (ПОЛ), продукты которого являются важным фактором поражения нервной ткани при СД [1, 16]. Медико-социальная значимость данного направления иллюстрируется интенсивным изучением антинейропатического действия α-липовой кислоты (α-ЛК), препараты которой обладают доказанной клинической эффективностью [21, 23] и включены в российский федеральный стандарт терапии ДН [12].