

Другой подход к лечению и наблюдению пациентов с наследственным МРЩЖ и синдромами МЭН-2А и МЭН-2В заключается в проведении тиреоидэктомии только на основании обнаружения наследуемой мутации гена RET, так как более чем у 90% детей с такой мутацией рано или поздно развивается МРЩЖ. В этом случае рекомендуется радикальная тиреоидэктомия в возрасте до 6 лет с последующей заместительной терапией левотироксином. Такое профилактическое оперативное лечение вполне обоснованно, так как вероятность трансформации С-клеток и метастазирования в таком возрасте исключена. По данным В. Pasini и соавт. [18], генетический скрининг обычно положительно воспринимается членами семьи, а раннее и радикальное оперативное лечение ребенка, как правило, поддерживается родителями.

Иллюстрацией сказанного может служить родословная семьи, наблюдаемой нами в Российском онкологическом научном центре (см. рис. 1). У пациента (3/2) клинически установленный диагноз МЭН-2А подтвержден молекулярными исследованиями: в ходе анализа экзона 11 гена RET нами обнаружена известная и наиболее частая при МЭН-2А мутация TGC→CGC в кодоне 634 в гетерозиготном состоянии. Выявленная мутация приводит к замещению цистеинового аминокислотного остатка в цистеинобогатом экстраклеточном тирозинкиназном домене RET на аргинин. Аналогичная мутация была идентифицирована у матери (2/3) и двоюродной сестры пациента (3/1). Пациенту (как и его 9-летней двоюродной сестре) произведена профилактическая тиреоидэктомия. При гистологическом исследовании операционного материала пробанда обнаружено 4 фокуса МРЩЖ.

Таким образом, идентификация RET-мутаций у членов семей с МЭН-2 позволяет провести раннюю (доклиническую) диагностику заболевания, т. е. выявить потенциальных больных до появления у них клинических или биохимических признаков развития медуллярного рака и тем самым снизить риск развития потенциально летальной болезни. Следует подчеркнуть, что ранняя молекулярная диагностика МЭН-2 является высокочувствительной и точной: до сих пор не было ни одного

сообщения о развитии МРЩЖ у не несущих RET-мутации индивидуумов из семей с МЭН-2 с известными RET-мутациями. В связи с этим внедрение ДНК-диагностики в практику российских онкологов представляется совершенно необходимым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарькавецкая Р. Ф., Сотникова Е. Н., Казубская Т. П. и др. // Медицина и здравоохранение: Обзорная информация — М., 1990. — № 2.
2. Лиснянский И. Е. // ВНИИМИ. Экспресс-информация. Сер.: Мед. генетика. — 1986. — № 4. — С. 1—29.
3. Шимке Р. Н. Генетика и рак у человека. М., 1981.
4. Bongarzone I., Butti M. G., Coronelli S. et al. // Cancer Res. — 1994. — Vol. 54. — P. 2979—2985.
5. Burgess J. R., Duffield A., Wilkinson S. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 345—348.
6. Canzian F., Amati P., Harach H. R. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1998. — Vol. 63. — P. 1743—1748.
7. Deftos L. J. // S. Karger. Basel, 1983.
8. Eng C., Clayton D., Schuffenecker I. et al. // J. A. M. A. — 1996. — Vol. 276. — P. 1575—1579.
9. Goldgar D. E., Easton D. F., Cannon Albright L. A., Skolnick M. H. // J. Natl. Cancer Inst. — 1994. — Vol. 86. — P. 1600—1608.
10. Hazard J. D., Hawk W. A., Crile G. J. // J. Clin. Endocrinol. — 1959. — Vol. 19, N 4. — P. 152—161.
11. Hofstra R. M. W., Landsvater R. M., Ceccherini I. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 367. — P. 375—376.
12. Lesueur F., Stark M., Tocco T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 2157—2162.
13. Lips C. J. M., Landsvater R. M., Hoppener J. W. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 828—835.
14. Malchoff C. D., Sarfarazi M., Tendler B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1758—1764.
15. Manning P. C., Nollan G. D., Dlack B. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1963. — Vol. 268, N 12. — P. 68—72.
16. Nemec J., Soumar J., Zamrazil V. et al. // Oncology. — 1975. — Vol. 32, N 3—4. — P. 151—157.
17. Nishisho I., Nakamura Y., Miyoshi Y. et al. // Science. — 1991. — Vol. 53. — P. 665—669.
18. Pasini B., Hofstra R. M. W., Yin L. et al. // Oncogene. — 1995. — Vol. 11. — P. 1737—1743.
19. Saad M. V., Ordonez N. G., Rashid R. K. et al. // Medicine. — 1984. — Vol. 63, N 6. — P. 319—342.
20. Santoro M., Carlomagno F., Romano A. et al. // Science. — 1995. — Vol. 267. — P. 381—383.
21. Shimke R. // Ann. Rev. Med. — 1984. — Vol. 35. — P. 25—31.
22. Steiner A. L., Goodman A. D., Powers S. R. // Medicine. — 1968. — Vol. 47, N 5. — P. 371—409.
23. Takahashi M., Buma Y., Iwamoto T. et al. // Oncogene. — 1988. — Vol. 3. — P. 571—578.

Поступила 17.09.01

© И. И. ГАРБУЗОВ, 2002

УДК 616.441-006.6-07

П. И. Гарбузов

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

Медицинский радиологический научный центр (дир. — акад. А. Ф. Цыб) РАМН, Обнинск

Рак щитовидной железы — наиболее частая злокачественная опухоль эндокринных желез. Согласно официальной статистике, ежегодно в России регистрируется около 6 тыс. случаев рака щитовидной железы. Грубый показатель заболеваемости — 4,0 на 100 000 населения. Удельный вес в структуре онкологических заболеваний составляет 1,38%. У

13% пациентов при установлении диагноза выявляются отдаленные метастазы. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы характеризуется выраженным положительным трендом. За 1989—1997 гг. прирост этого показателя составил 53,8%. Женщины составили 85% всех больных с выявленными опухолями

щитовидной железы. Дифференцированные формы — папиллярный и фолликулярный рак — встречаются не менее, чем в 3/4 случаев.

Поскольку первоначально больные с патологией щитовидной железы чаще всего обращаются к эндокринологу, большинство из них оперируют хирурги общей практики, а наблюдение больных раком щитовидной железы должны проводить онкологи, необходимо четкое взаимодействие и понимание задач всеми специалистами на каждом этапе. При наблюдении за этими больными онколог и эндокринолог должны решать следующие задачи: контроль супрессивной терапии левотироксина; коррекция послеоперационных осложнений; выявление рецидивов.

Левотироксин обязательно назначают после оперативного лечения всем больным дифференцированным раком щитовидной железы в супрессивных дозах при отсутствии абсолютных противопоказаний. Средняя суточная доза для взрослых 2,5—3 мкг/кг обеспечивает снижение уровня ТТГ в сыворотке до 0,1 мМЕ/л. Определение уровня ТТГ с помощью чувствительных методов позволяет контролировать поддержание супрессии ТТГ. Клиническое обследование, оценка регулярности приема левотироксина, определение уровня тироксина в крови необходимы для выявления тиреотоксикоза. Контроль уровня ТТГ целесообразно проводить через 2 мес после радиотерапии или изменения дозировки левотироксина. При этом уровень ТТГ должен поддерживаться на уровне не выше 0,1 мМЕ/л, уровень T_3 не должен быть выше нормы, а уровень T_4 может быть несколько повышен.

Среди послеоперационных осложнений гипопаратиреоз создает наибольшие проблемы в процессе наблюдения за больным. Для адекватной коррекции уровня кальция необходимо учитывать все факторы, влияющие на его обмен.

Рецидивы и метастазы рака щитовидной железы можно заподозрить и выявить при клиническом обследовании, УЗИ, рентгенографии и компьютерной томографии, изотопных исследованиях, определении уровня сывороточного тиреоглобулина (ТГ).

Клиническое обследование

Рецидивы опухоли довольно часто выявляются при пальпации шеи. Клиническое обследование затруднено после дистанционной лучевой терапии и повторных оперативных вмешательств. В подозрительных случаях показаны УЗИ с пункционной биопсией и компьютерная томография.

Клинические симптомы метастазов в легких — боль в грудной клетке и одышка — встречаются редко, в то время как клинические симптомы поражения костей — боль, припухлость или переломы — присутствуют у 80—85% больных с метастазами в кости.

Отдаленные метастазы, по нашим наблюдениям, наиболее часто встречались в легких (55%) и костях (17%). Реже встречаются другие локализации отдаленных метастазов (отдаленные лимфатические узлы, внутренние органы, мозг, подкожная жировая клетчатка).

Ультразвуковое исследование

УЗИ с пункционной биопсией занимает ведущее место, широко используется и позволяет верифицировать рецидивы опухоли, не только поверхностно расположенные. Однако, несмотря на развитие техники, качество диагностики существенно зависит от квалификации специалиста по УЗИ и цитолога.

Рентгенологические исследования

По нашим наблюдениям, при рентгенографии легких чаще всего выявляют макро- и микронодулярные метастазы рака щитовидной железы. Метастазы малых размеров (менее 1 см) не всегда выявляются и при компьютерной томографии. У 1/4 больных метастазы в легких выявляются только при сканировании всего тела с йодом-131.

Метастазы в кости рака щитовидной железы наиболее часто диагностируются при рентгенографии (в 81,5% случаев) и встречаются в позвоночнике (26%), костях таза (22,5%), ребрах (22%).

Изотопные исследования

Сканирование всего тела с йодом-131 позволяет выявить рецидивы и метастазы дифференцированного рака щитовидной железы на ранней стадии. Абляция радиоактивным йодом остатков щитовидной железы после ее удаления повышает чувствительность сканирования всего тела и определения уровня ТГ. Перед сканированием всего тела с йодом-131 очень важны стимуляция ТТГ и исключение в течение 1 мес лекарств и пищевых продуктов, содержащих йод, бром, литий. Для эндогенной стимуляции ТТГ пациенты прекращают прием T_4 за 4 нед и T_3 за 2 нед до исследования. За рубежом в последние годы для стимуляции ТТГ используют рекомбинантный человеческий ТТГ (тироген) на фоне продолжающегося приема тиреоидных гормонов, что улучшает качество жизни пациентов в процессе обследования и наблюдения.

После введения радиоактивного йода в диагностической активности 5—10 мКи сканирование всего тела проводят обычно через 24 ч, однако для обнаружения метастазов с низким накоплением при высоком физиологическом накоплении в слюнных железах, желудке, кишечнике, молочных железах и мочевом пузыре требуется исследование через 48—72 ч.

Сканирование всего тела повторяют ежегодно в течение 2—3 лет после первичного лечения. После этого наблюдение за больными с неопределяемым уровнем ТГ проводят 1 раз в год на фоне приема левотироксина с клиническим обследованием и определением уровней свТ₄, ТТГ и ТГ.

В последние годы довольно успешно используется сканирование с ⁹⁹Tc-МИБИ для выявления рецидивов рака щитовидной железы в мягких тканях. По данным D. Rubello [5], это исследование более чувствительное, чем компьютерная или магнитно-резонансная томография для выявления метастазов в лимфатических узлах шеи (93 и 43% соответственно) и средостения (100% против 58%)

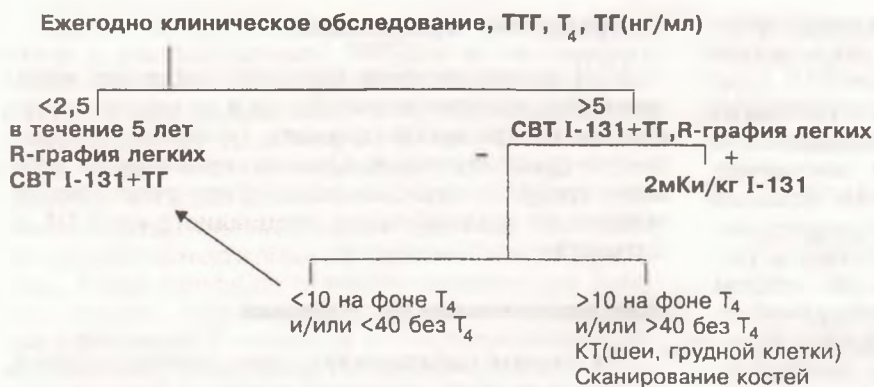


Рис. 1. Наблюдение за больными без щитовидной железы [6]. Здесь и на рис. 2: СВТ I-131 — скintiграфия всего тела с йодом-131

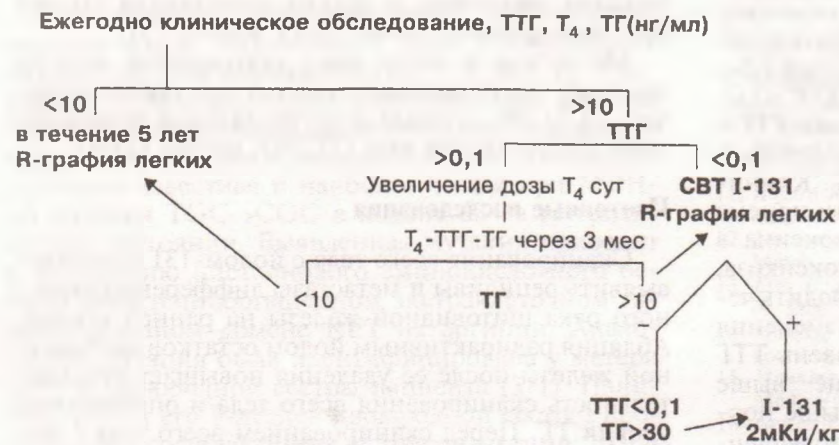


Рис. 2. Наблюдение за больными с неполностью удаленной щитовидной железой [6].

после оперативного лечения. В сочетании с УЗИ сканирование с ^{99}Tc -МИБИ предлагается в качестве диагностической процедуры первой линии при наблюдении за больными дифференцированным раком щитовидной железы с высоким уровнем ТГ и негативными результатами сканирования с йодом-131; полезного сочетания при наблюдении за больными с остатками щитовидной железы после нерадикальных операций; метода раннего обнаружения метастазов в лимфатических узлах у больных с высоким риском рецидива дифференцированного рака щитовидной железы при неопределяемом уровне ТГ на фоне супрессивной терапии.

Сканирование костей с ^{99}Tc -пертехнетатом позволяет выявить метастазы до их рентгенологического обнаружения и рекомендуется проводить больным с фолликулярным раком щитовидной железы.

Определение уровня сывороточного тиреоглобулина

Известно, что дифференцированные карциномы щитовидной железы эпителиального происхождения обычно продуцируют тиреоидные гормоны и тиреоглобулин (ТГ). Сывороточный ТГ — маркер дифференцированных форм рака щитовидной железы. Повышение уровня ТГ указывает на рецидив. При фолликулярных карциномах

уровень ТГ в этих случаях выше, чем при папиллярных. Недифференцированные карциномы редко продуцируют ТГ. После успешного лечения, включающего в себя удаление и абляцию остаточной ткани щитовидной железы радиоактивным йодом, уровень ТГ должен быть неопределяемым. Эндокринные антитела к ТГ искажают результаты определения истинного уровня ТГ. Эти антитела определяются у 15% больных дифференцированным раком щитовидной железы.

Со времени внедрения в клиническую практику рутинного определения уровня ТГ (70-е годы) разработана стратегия наблюдения за больными, у которых в сыворотке крови не определяются антитела к ТГ. В процессе лечения левотироксинном уровень ТГ принимается во внимание только тогда, когда уровень ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л. Если уровень ТТГ выше 0,1 мМЕ/л, суточную дозу левотироксина повышают на 25 мкг и повторяют определение уровня ТТГ и ТГ через 3 мес. На фоне приема левотироксина встречаются (до 10% случаев) ложноотрицательные результаты определения ТГ, т. е. низкий и неопределяемый уровень ТГ полностью не исключает рецидив. Поэтому скintiграфия всего тела и рентгенография органов грудной клетки должны проводиться каждые 5 лет.

Больным без щитовидной железы (рис 1), у которых определяется сывороточный ТГ на фоне лечения левотироксинном, проводят скintiграфию всего тела и рентгенографию органов грудной клетки и уровень ТГ исследуют снова после отмены тиреоидных гормонов. Стимуляция ТТГ повышает чувствительность определения ТГ. В таких ситуациях не отмечено ложноотрицательных результатов.

Больным с остатками щитовидной железы (рис. 2), у которых уровень ТГ выше 30 нг/мл на фоне приема тироксина, проводится сканирование всего тела на 5-й день после введения 1—2 мКи/кг массы тела радиоактивного йода. Больные с остатками щитовидной железы, у которых уровень ТГ определяется, не меньше чем 10 нг/мл, наблюдаются так же, как больные с неопределяемым уровнем ТГ.

Таким образом, наблюдение за больными раком щитовидной железы должно проводиться пожизненно. Рецидивы заболевания наиболее часто диагностируются в первые годы наблюдения, однако встречаются и спустя десятилетия полной ремиссии. Выявить рецидивы на ранней стадии позволяют 2 метода: определение уровня сывороточного ТГ и сканирование всего тела с йодом-131.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В. И., Старинский В. В., Ременик Л. В. и др. // Рос. онкол. журн. — 1999. — № 4. С. 4—18.
2. Feldt-Rasmussen U. // Thyroid Intern. — 1996. — № 1.
3. Mazzaferrri E. L., Jhiang S. M. // Am. J. Med. — 1994. — Vol. 97. — P. 418—428.
4. Mazzaferrri E. L., Kloos R. T. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 9. — P. 767—778.
5. Rubello D., Mazzarotto R., Casara D. // Eur. J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 27, N 4. — P. 431—440.
6. Schiumberger M., Travagli J. P., Fragu P. et al. // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. — 1988. — Vol. 24, N 2. — P. 343—350.

Поступила 16.10.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.379-008.64-08

М. Б. Анциферов, М. Ю. Дробижев, Е. В. Суркова, Т. А. Захарчук, О. Г. Мельникова, В. В. Шеблецов

ЛОКУС КОНТРОЛЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА СУБЪЕКТИВНОГО ОТНОШЕНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН.
Научный центр психического здоровья (дир. — акад. РАМН А. С. Тиганов) РАМН, Москва

Достижение и длительное поддержание компенсации при сахарном диабете невозможно без активного участия больного в лечебном процессе. Позиция пациента в отношении лечения характеризуется его локусом контроля (ЛК). Целью исследования было изучение вариантов ЛК у больных сахарным диабетом с использованием специального опросника. Обследован 31 пациент с сахарным диабетом типов 1 и 2: средний возраст $53,9 \pm 2,2$ года; средняя продолжительность заболевания $6,3 \pm 1,3$ года; средний уровень HbA_{1c} $8,4 \pm 2,2\%$. Результаты свидетельствуют о наличии у больных сахарным диабетом 4 вариантов ЛК, определяющих позицию пациента по отношению к лечебному процессу: "фаталистического", "врачебного", "самостоятельного" и "самообвиняющего". Предложен метод их определения, использование которого способствует оптимизации терапевтических отношений врача и пациента.

Achievement and long-term maintenance of compensation in diabetes mellitus is impossible without active involvement of the patient in the treatment process. Patient's attitude to treatment is determined by his/her locus of control (LC). We studied LC variants in diabetics using a special questionnaire. Thirty-one patients with types 1 and 2 diabetes mellitus were examined (mean age 53.9 ± 2.2 years, mean disease duration 6.3 ± 1.3 years, mean HbA_{1c} level $8.4 \pm 2.2\%$). The results showed 4 variants of LC in diabetics, which determine their attitude to treatment: fatalistic, medical, independent, and self-accusing. A method for identification of these variants is proposed, which will promote optimization of the doctor-patient relations.

Современные принципы терапии сахарного диабета (СД), базирующиеся на результатах широкомасштабных исследований последних лет (DCCT, 1993, UKPDS, 1998), сводятся прежде всего к достижению и поддержанию компенсации углеводного обмена. Реализовать эту цель невозможно без привлечения больного к активному участию в процессе контроля и лечения своего заболевания. При этом следование терапевтическому режиму при диабете является, пожалуй, одной из самых трудновыполнимых задач в рамках медицины хронических заболеваний. Контрольные и лечебные мероприятия, достаточно сложные технически (инсулинотерапия, самоконтроль гликемии), проводятся больным на протяжении всей жизни, на повседневной основе; они существенно затрагивают образ жизни (диета, физическая активность) и, более того, чреваты осложнениями (гипогликемии при сахаропонижающей терапии). В то же время, чем более осознанно и продуктивно больной участвует в лечении, тем выше эффективность последнего в отношении компенсации обмена веществ, профилактики осложнений, качества жизни.

Соответственно на первый план выдвигается задача выявления особенностей отношения больного к лечению. В качестве одной из основополагающих характеристик такого отношения высту-

пает так называемый локус контроля в болезни (ЛКБ)¹.

Считается, что эта психологическая особенность определяет различные типы отношения к терапии заболевания.

Для выявления ЛКБ у больных СД применяют различные методики [5], некоторые из них, например профиль терапии диабета, включающий в себя 234 вопроса [10], довольно сложно использовать в клинической практике. Вместе с тем в нашей стране имеется более доступная методика — опросник ЛКБ, разработанный И. А. Бевз [1] и А. В. Добровольским [2] и включающий в себя всего 18 вопросов, отражающих наиболее частые высказывания больных о причинах возникновения болезней и собственной роли в процессе выздоровления. Этот опросник (приложение 1) продемонстрировал свою валидность на пациентах, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2].

¹Классические работы, посвященные локусу контроля, принадлежат Rotter (1979) [Rotter J. B. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. Psychol Monogr. 80, 1 (609) 1979]. Им же разработана первая психометрическая шкала для определения локализации контроля. Локусом контроля называют психологический конструкт, определяющий интерпретации любых значимых событий (см. раздел "Результаты и их обсуждение").