

# Содержание

<b>Список сокращений</b> .....	4
<b>Предисловие</b> .....	6
<b>Раздел 1. Заболевания щитовидной железы</b> .....	7
Узловой и многоузловой эутиреоидный зоб .....	7
Фолликулярная неоплазия .....	15
Рак щитовидной железы .....	21
Медуллярный рак щитовидной железы .....	36
Болезнь Грейвса .....	52
<b>Раздел 2. Заболевания околощитовидных желез</b> .....	66
Гипопаратиреоз .....	66
Гиперпаратиреоз .....	71
<b>Раздел 3. Заболевания надпочечников</b> .....	91
Эндогенный гиперкортицизм .....	91
Феохромоцитома .....	106
Первичный гиперальдостеронизм .....	131
Инциденталома надпочечников .....	154
Адренокортикальный рак .....	162
<b>Раздел 4. Заболевания поджелудочной железы</b> .....	173
Гормонально-активные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы .....	173
<b>Раздел 5. Аденомы гипофиза</b> .....	202
<b>Раздел 6. Синдром множественных эндокринных неоплазий</b> .....	247
Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (синдром Вермера) .....	247
<b>Раздел 7. Современные методы лечения больных ожирением</b> .....	271
<b>Раздел 8. Коррекция пола</b> .....	293
Транссексуализм .....	293
Гермафродитизм .....	314
<b>Раздел 9. Гинекомастия</b> .....	329
<b>Предметный указатель</b> .....	336

# Раздел 1. Заболевания щитовидной железы

Ванушко В.Э., Фадеев В.В.

## Узловой и многоузловой эутиреоидный зоб

Узловой эутиреоидный зоб — собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по строению узловые образования щитовидной железы (ЩЖ), выявляемые с помощью пальпации и инструментальных диагностических методов (прежде всего ультразвукового исследования — УЗИ), протекающие на фоне нормальной функции ЩЖ. Термин «многоузловой зоб» целесообразно использовать при обнаружении в ЩЖ двух и более узловых образований. Клиническое понятие «узловой (многоузловой) зоб» объединяет следующие наиболее частые нозологические (морфологические) формы:

- узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб;
- фолликулярные аденомы;
- злокачественные опухоли.

Кроме того, при хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАИТ), а также при подостром тиреоидите могут формироваться так называемые псевдоузлы (лимфоидные инфильтраты). При большинстве заболеваний ЩЖ, протекающих с образованием узлов, возможно развитие кистозных изменений; истинные кисты ЩЖ практически не встречаются. Многоузловой зоб может быть представлен разными по морфологии заболеваниями ЩЖ (например, один узел — рак ЩЖ (РЩЖ), другой — коллоидный зоб). В данном случае речь идет о сочетании нескольких заболеваний в одной ЩЖ. Узловой (многоузловой) зоб относится к наиболее распространенной патологии ЩЖ, чаще всего (около 90%) узловые образования ЩЖ представлены узловым коллоидным пролиферирующим зобом — неопухолевым поражением ЩЖ, патологическое значение которого весьма сомнительно.

## Этиология

Этиология большинства опухолей ЩЖ неизвестна. Развитие токсических аденом обусловлено мутациями гена рецептора тиреотропного гормона (ТТГ) и  $\alpha$ -субъединицы G-белка каскада аденилатциклазы. Ряд наследуемых и соматических мутаций обнаружен при РЩЖ, в первую очередь при медуллярном. Причина развития узлового коллоидного зоба неизвестна. Учитывая увеличение его распространенности с возрастом (у лиц старших возрастных групп, по данным УЗИ и аутопсий, встречается в 40–60% случаев), узловой коллоидный зоб некоторыми исследователями рассматривается в качестве возрастной трансформации ЩЖ. Предрасполагает к развитию коллоидного зоба и йодный дефицит. Тем не менее его распространенность значительна и в регионах с нормальным потреблением йода. Коллоидный пролиферирующий зоб является патологией всей ЩЖ, поскольку вероятность развития новых узловых образований у пациентов с исходно обнаруженным солитарным узлом достигает 50–80%.

## Патогенез

При опухолях ЩЖ происходит активная пролиферация пула опухолевых клеток, постепенно формирующих узел. Фолликулярная аденома — доброкачественная опухоль из фолликулярного эпителия, которая чаще всего происходит из А-клеток. Среди фолликулярных аденом выделяют трабекулярную (эмбриональную), микрофолликулярную (фетальную), макрофолликулярную (простую). Реже аденома происходит из В-клеток (онкоцитомы, аденома из клеток Гюртле-Ашкенази). Патологическое значение фолликулярной аденомы ограничивается потенциальной возможностью развития компрессионного синдрома при достижении больших размеров. Она не может подвергаться злокачественному перерождению, тем не менее показания к оперативному лечению определяются сложностью дооперационной диагностики — по результатам тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) невозможно дифференцировать аденому от РЩЖ.

Наиболее часто встречающийся узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб не считают опухолевым заболеванием. При цитологическом исследовании он не отличается по строению от диффузного эутиреоидного (эндемического) зоба; по данным гистологического исследования, его отличает наличие капсулы. Основу его патогенеза составляет избыточное накопление коллоида в полости фолликулов и пролиферация тиреоцитов. Последняя, как правило, носит мультифокальный характер, вследствие чего зобные изменения выявляют в ткани ЩЖ и за пределами узла.

## Эпидемиология

Узловой зоб при пальпации выявляют не менее чем у 2–5% пациентов в общей популяции; по данным УЗИ, в отдельных группах населения распространенность узлового зоба может достигать 50% и более. С возрастом распространенность узлового зоба увеличивается; у женщин узловой зоб встречается в 5–10 раз чаще. Частота новых случаев пальпируемых узловых образований составляет около 0,1% популяции в год. В структуре встречаемости узлового зоба на коллоидный пролиферирующий зоб приходится около 85–90%, на аденомы — 5–8%; на злокачественные опухоли — 1–5%.

## Клинические проявления

В подавляющем большинстве случаев клинические проявления отсутствуют. На сегодняшний день подавляющее большинство случаев узлового зоба выявляют при случайно выполненном УЗИ. При крупных узловых образованиях возможен косметический дефект на шее, компрессионный синдром, обусловленный сдавлением трахеи. Также при узловом (многоузловом) коллоидном зобе может формироваться функциональная автономия ЩЖ с развитием тиреотоксикоза.

## Диагностика

Пальпация ЩЖ — основной метод первичной диагностики узлового зоба. При обнаружении узлового образования пациенту показано УЗИ ЩЖ, которое поз-

волит точно оценить размер и ультразвуковую семиотику самого узла, определять объем ЩЖ и состояние регионарных лимфатических узлов. Существует ряд ультразвуковых признаков, характерных для опухолей ЩЖ, но их диагностическая чувствительность и специфичность не высоки. В связи с этим при выявлении пальпируемого узлового образования и/или превышающего по данным УЗИ 1 см в диаметре и более показана ТАБ. Проведение ТАБ при узловых образованиях меньшего размера целесообразно только при наличии подозрительных ультразвуковых признаков или же у пациентов, входящих в группу риска по развитию РЩЖ. Проводить ТАБ необходимо под контролем УЗИ независимо от пальпаторных данных, что существенно увеличивает информативность исследования.

### Тонкоигольная аспирационная биопсия

ТАБ ЩЖ была впервые описана в 1948 году, начала разрабатываться в начале 1970-х годов, а в дальнейшем была внедрена в широкую клиническую практику как наиболее точный и относительно простой метод диагностики узловых поражений ЩЖ. В настоящее время ТАБ — самый эффективный метод дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ. Точность этого метода целиком зависит от квалификации специалистов, выполняющих процедуру и цитологическое исследование полученных пунктатов. ТАБ, наряду с определением концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, используют в качестве первого диагностического метода у больных с выявленными узловыми образованиями в ЩЖ для получения цитологического диагноза и оценки уровня риска злокачественности. Метод позволяет установить цитологический диагноз у пациентов, которым оперативное лечение планируется по другим показаниям (к примеру, при наследственных формах РЩЖ или медуллярном РЩЖ, входящем в синдром множественных эндокринных неоплазий [МЭН] 2 типа).

Процедура позволяет:

- проводить дифференциальную диагностику тиреоидных и внетиреоидных поражений (околощитовидные железы, регионарные лимфатические узлы) и выявлять метастазы РЩЖ в регионарные лимфатические узлы;
- установить цитологический диагноз при неадекватных или неинформативных первичных пункциях;
- аспирировать жидкость из кистозных полостей узлов с возможным их склерозированием;
- диагностировать острый гнойный тиреоидит.

Ряд дополнительных исследований (иммуноцитохимия, полимеразная цепная реакция — ПЦР), использующих материал ТАБ, позволяет выявлять редкие опухоли ЩЖ (к примеру, проводить дифференциальную диагностику между лимфомой и ХАИТ), а также проводить дифференциальную диагностику при неопределенных заключениях цитологического исследования, таких как фолликулярная неоплазия.

### Показания

- Все пальпируемые узлы ЩЖ более 1 см.
- Все узлы ЩЖ более 1 см, случайно выявленные при УЗИ.

- Все узлы ЩЖ менее 1 см, пальпируемые или выявленные случайно при УЗИ, при наличии подозрительных ультразвуковых признаков узлового образования.
- Все узлы ЩЖ при наличии анамнестических, клинических или лабораторных данных о высокой вероятности наличия РЩЖ.
- Физикальные признаки, повышающие вероятность наличия РЩЖ (при наличии одного из указанных признаков, вероятность того, что узел является злокачественным, увеличивается приблизительно в 7 раз; при выявлении у пациента двух и более из перечисленных признаков вероятность наличия РЩЖ достигает практически 100%):
  - ◆ плотный узел ЩЖ;
  - ◆ быстрорастущий узел ЩЖ (прогрессивный рост узла в течение периода наблюдения (6–12 мес), внезапное увеличение размеров узла связано, вероятно, с возможным кровоизлиянием в его паренхиму, и это не считают подозрительным опухолевым признаком);
  - ◆ узел ЩЖ, фиксированный к соседним анатомическим структурам;
  - ◆ увеличение регионарных лимфатических узлов;
  - ◆ узел ЩЖ, сочетающийся с параличом голосовой складки;
  - ◆ другие симптомы инвазивного роста опухоли в соседние анатомические структуры шеи (дисфагия, дисфония и т.д.).
- Анамнестические данные, повышающие вероятность обнаружения РЩЖ в узле ЩЖ:
  - ◆ наличие в анамнезе облучения головы и шеи;
  - ◆ семейный анамнез РЩЖ;
  - ◆ наличие заболеваний, ассоциированных с РЩЖ в рамках синдрома МЭН 2 типа (нейрофиброматоз, феохромоцитомы, гиперпаратиреоз и т.д.);
  - ◆ семейный аденоматозный полипоз ЖКТ и его подтипы (синдром Гарднера, синдром Туркота);
  - ◆ комплекс Карни, болезнь Ковдена.

В некоторых случаях к лабораторным признакам можно отнести повышенную базальную концентрацию кальцитонина крови (выше 100 пг/мл) — один из признаков медуллярного РЩЖ.

### Методика выполнения

ТАБ предпочтительно проводить в амбулаторных условиях. Специальной подготовки больного не требуется. Пациента необходимо проинформировать о возможности получения неадекватного для цитологического исследования пунктата (неинформативный результат), а также о безопасности процедуры и отсутствии каких-либо значимых осложнений. Пациента располагают в лежащем положении с валиком под плечами, что обеспечивает расслабление шейной мускулатуры. ТАБ выполняют под ультразвуковым контролем по так называемой методике *free hand* — без специальных насадок на датчик ультразвукового аппарата. Под ультразвуковым контролем иглу вводят в узел, после чего осуществляют аспирацию. Большинство авторов рекомендуют использовать иглы 22–23 G и шприц 5–10 мл.

Около трети всех узловых образований имеют кистозный компонент, который образуется в результате некроза солидных участков. При микроскопии

центрифугатов аспирированной из узлов жидкости, как правило, выясняется, что этот осадок содержит лишь небольшое количество фолликулярных клеток, не пригодное для интерпретации результатов биопсии. Получить более адекватный клеточный материал возможно путем прицельного выполнения пункции солидных участков узлов, используя ультразвуковой контроль.

Полученный при ТАБ материал переносят на предметные стекла в виде однонаправленных мазков, для изготовления которых лучше использовать стекла со шлифованным краем. Далее препарат фиксируют в зависимости от планируемого метода окрашивания.

Наиболее часто используют методику окраски по Папаниколау и по Май-Грюнвальду-Гимза. Окраска по Папаниколау позволяет более четко оценить особенности ядерного хроматина, в том числе внутриядерные цитоплазматические включения, характерные для папиллярного рака. Кроме того, эта окраска позволяет лучше охарактеризовать коллоид. С другой стороны, лимфоидные клетки лучше распознаются при окраске по Май-Грюнвальду-Гимза. Ряд авторов рекомендуют использовать окраску Diff-Quick для срочной оценки адекватности полученного материала сразу после пункции. Если полученный материал не пригоден для цитологического исследования, пункцию сразу же повторяют.

### Интерпретация результатов

На основании цитологического исследования пунктатов формулируют цитологический диагноз:

- узловой коллоидный зоб;
- рак щитовидной железы:
  - папиллярный;
  - фолликулярный (в том числе, из В-клеток);
  - медулярный;
  - анапластический;
- фолликулярная неоплазия (опухоль, новообразование):
  - подозрительная в отношении малигнизации;
  - В-клеточная (из клеток Гюртле-Ашкенази);
  - неопределенная;
- тиреоидит:
  - хронический аутоиммунный;
  - острый гнойный;
  - подострый (ДеКервена);
- лимфома ЩЖ;
- метастазы нетиреоидных опухолей.

При невозможности цитологической верификации делают заключение о неинформативности пунктата с рекомендацией повторить ТАБ.

Любой описательный ответ цитологического исследования пунктатов расценивают как неинформативный. В подобных случаях необходимо проконсультироваться о пригодности цитологического материала у альтернативного морфолога или повторить ТАБ в специализированном отделении или учреждении.

По сводным литературным данным, чувствительность ТАБ составляет 65–98%, специфичность — 75–100%, положительная прогностическая ценность — 50–96%. Среднее число ложноположительных и ложноотрицательных заключений по отношению к РЩЖ составляет не более 5%.

## Факторы, влияющие на результат исследования

Рутинное использование ТАБ значительно изменило подходы к лечению узлового зоба и снизило его стоимость, благодаря существенному уменьшению количества ненужных оперативных вмешательств. Несмотря на относительную простоту этой методики, ТАБ дает наилучшие результаты при ее проведении в специализированных учреждениях.

ТАБ, по различным оценкам, не может дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли ЩЖ в 15–30% случаев. В этих случаях заключения по цитологическому исследованию формулируются как «фолликулярная неоплазия», «фолликулярная опухоль» или «новообразование ЩЖ», которые представляют собой гетерогенную группу так называемых неопределенных изменений — как злокачественных, так и доброкачественных заболеваний, имеющих сходную цитоморфологическую картину. Только 10–15% из них при гистологическом исследовании действительно оказываются злокачественными.

Большинство исследователей при получении неопределенных цитологических заключений рекомендуют оперативное лечение. Таким образом, большая часть операций, проведенных в связи с обнаружением «фолликулярных неоплазий», оказывается неоправданной. Для опухолей ЩЖ описан целый ряд генетических и молекулярных изменений, которые могут характеризовать их развитие и прогрессирование. В связи с этим активно проводятся исследования, направленные на определение ряда этих маркеров в препаратах, полученных при ТПБ.

## Осложнения

ТАБ не имеет каких-либо существенных осложнений. К ним можно отнести гематомы, кровоизлияния в области узла и сохраняющуюся некоторое время локальную болезненность. В редких случаях после аспирации кистозных образований могут развиваться острые воспалительные процессы.

## Сцинтиграфия щитовидной железы

Сцинтиграфия показана для дифференциальной диагностики причины тиреотоксикоза. В типичных ситуациях больным в эутиреозе сцинтиграфия щитовидной железы не показана (подробно см. в разделе «Болезнь Грейвса»).

## Лечение

Подавляющее большинство образований, классифицируемых как узловой коллоидный зоб, не нарушают функцию ЩЖ, имеют небольшой размер и не представляющий угрозу компрессии или косметическую проблему. Их патологическое значение для организма зачастую сомнительно. Особенно это касается мелких, случайно выявленных узлов. Таким образом, при выявлении узлового (многоузлового) коллоидного пролиферирующего зоба активное медикаментозное и, тем более, инвазивное вмешательство (операция, склеротерапия и т.д.) в большинстве случаев не показаны. Динамическое наблюдение таких пациентов подразумевает периодическую (1 раз в 1–2 года) оценку функции ЩЖ и УЗИ.

Патологическое значение узлового коллоидного пролиферирующего зоба определяется:

- относительно невысоким риском значительного увеличения ЩЖ со сдавлением окружающих органов и/или формированием косметического дефекта;
- определенным риском развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза.

Исходя из патологического значения, можно выделить следующие **показания к хирургическому лечению узлового коллоидного зоба**:

- узловой коллоидный зоб с формированием функциональной автономии, проявляющейся тиреотоксикозом (как манифестным, так и субклиническим);
- узловой коллоидный зоб с объективными компрессионными признаками;
- узловой коллоидный зоб с косметическим дефектом.

Альтернативным методом лечения в таких случаях считают лечение  $I^{131}$ , успешно применяемое в США и европейских странах. Также можно рассматривать применение различных минимально инвазивных вмешательств (чрескожное введение склерозантов, лазеродеструкция, диатермокоагуляция и др.), которые должны быть направлены на ликвидацию основного патологического симптома, которым проявляет себя коллоидный узел — тиреотоксикоза, компрессии соседних органов или косметического дефекта. При этом добиваться полной регрессии узла необязательно. Эффективность минимально инвазивных вмешательств необходимо оценивать по степени ликвидации этих патологических симптомов. Поскольку минимально инвазивное вмешательство должно быть альтернативой максимально инвазивному (традиционная операция), показания к применению этих методов должны быть аналогичными.

Лечение опухолей ЩЖ — оперативное, а при высокодифференцированном раке ЩЖ после тиреоидэктомии проводят терапию  $I^{131}$  (см. соответствующие разделы).

### Оптимальный объем оперативного вмешательства

Оптимальный объем оперативного вмешательства необходимо определять на основании характера морфологических изменений ЩЖ. Морфологически при узловом коллоидном зобе процесс узлообразования не ограничивается каким-нибудь определенным участком ЩЖ. Помимо доминирующих узлов, в перинодулярной тиреоидной ткани существуют так называемые *зобные изменения*, что и служит морфологической основой для появления новых коллоидных узлов. Именно этот морфологический факт и объясняет высокую частоту рецидивов узлового коллоидного зоба после органосохраняющих операций и экономных резекций. Любое органосохраняющее оперативное вмешательство при узловом коллоидном зобе, проводимое с целью сохранить гормонпродуцирующую функцию ЩЖ, должно быть расценено как симптоматическое, **НЕИЗБЕЖНО ВЕДУЩЕЕ К РЕЦИДИВУ!!!**

Оптимальный объем оперативного вмешательства при узловом коллоидном зобе и двухстороннем поражении обеих долей ЩЖ — **тиреоидэктомия**, при одностороннем поражении — **гемитиреоидэктомия**.

*Рекомендуемый нами подход к хирургическому лечению узлового эутиреоидного зоба позволит не только снизить частоту рецидивов, но и значительно*

*сократить количество неоправданных оперативных вмешательств и минимально инвазивных процедур, которые выполняют при этом заболевании.*

## Прогноз

Чаще всего узловый коллоидный эутиреоидный зоб, не относящийся к опухолевым заболеваниям, не имеет патологического и прогностического значения для пациента. Риск значительного увеличения ЩЖ с развитием компрессионного синдрома крайне низок. В регионах йодного дефицита прогноз может определяться относительно низким риском развития тиреотоксикоза вследствие формирования функциональной автономии ЩЖ. Прогноз при злокачественных опухолях ЩЖ определяется, как правило, их морфологической формой, возрастом пациента и стадией заболевания (см. соответствующие разделы руководства).

## Фолликулярная неоплазия

### Введение

Тонкоигольная пункционная биопсия (ТПБ) ЩЖ была впервые описана в 1948 году, начала разрабатываться в начале 1970-х годов, а в дальнейшем была внедрена в широкую клиническую практику как наиболее точный и относительно простой метод дифференциальной диагностики при узловом зобе. Рутинное использование ТПБ значительным образом изменило подходы к лечению узлового зоба и снизило его стоимость благодаря существенному уменьшению количества ненужных оперативных вмешательств. Несмотря на относительную простоту этой методики, при проведении в специализированных учреждениях ТПБ дает наилучшие результаты.

По различным оценкам, ТПБ в 15–30% случаев не может дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли ЩЖ. В этих случаях заключения по цитологическому исследованию формулируются как «фолликулярная неоплазия», «фолликулярная опухоль» или «новообразование ЩЖ», которые представляют собой гетерогенную группу так называемых «неопределенных» изменений — как злокачественных, так и доброкачественных заболеваний, имеющих сходную цитоморфологическую картину. Только 10–15% из них при гистологическом исследовании действительно оказываются злокачественными. В эту группу могут попасть следующие заболевания:

- собственно фолликулярные опухоли (новообразования);
- фолликулярный вариант папиллярного рака ЩЖ;
- опухоли и неопухолевые образования из клеток Гюртле–Ашкенази;
- инсулярный рак щитовидной железы;
- медуллярный рак щитовидной железы.

### Собственно фолликулярные опухоли (новообразования)

Наиболее частый вариант «неопределенных» изменений, на который приходится около 10–15% всех заключений цитологического исследования. В подавляющем большинстве случаев речь идет о доброкачественной опухоли (фолликулярной аденоме) или активно пролиферирующем (гиперпластическом) узлом коллоидном зобе. Тем не менее примерно в одном из 10–15% случаев фолликулярной неоплазии выявляют высокодифференцированный фолликулярный рак. Последний отличается от фолликулярной аденомы способностью к инвазивному росту в капсулу ЩЖ и кровеносные сосуды. По степени этой инвазии фолликулярные аденокарциномы подразделяют на инвазивные и минимально инвазивные. Клеточная атипия довольно редко выявляется в минимально инвазивных фолликулярных аденокарциномах. Последняя категория опухолей может быть верифицирована только при гистологическом исследовании.

### Фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы

На долю фолликулярного варианта приходится около 20% всех случаев папиллярного рака ЩЖ, который также, по данным цитологического исследования, может относиться к группе неопределенных изменений. Морфологическая

особенность этой формы папиллярного рака ЩЖ состоит в недостаточной выраженности таких характерных признаков, как псаммомные тельца, многоядерные клетки и ядерные включения. В отдельных редких случаях этих особенностей лишен и классический папиллярный рак.

### Опухоли и неопухолевые образования из клеток Гюртле—Ашкенази

Встречаются примерно в 2–3% случаев всех узловых образований ЩЖ. Включают доброкачественные и злокачественные опухоли, а также неопухолевые изменения, наблюдаемые при хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАИТ) и, реже, при активно пролиферирующем узловом коллоидном зобе. Аденокарцинома из клеток Гюртле—Ашкенази — очень редкая опухоль, которая цитологически, как и фолликулярная аденокарцинома, не может быть дифференцирована от доброкачественных Гюртле-клеточных опухолей и неопухолевых изменений.

### Инсулярный рак щитовидной железы

Редкая злокачественная опухоль, на которую приходится до 2–4% случаев всех аденокарцином ЩЖ. Существует мнение, что инсулярный низкодифференцированный рак — это промежуточное звено между высокодифференцированным фолликулярным и анапластическим раком ЩЖ. Инсулярный рак гистологически характеризуется ростом в виде островков (гнезд) круглой или овальной формы, а клинически — быстро прогрессирующим ростом и ранним отдаленным метастазированием. Цитологические препараты, как правило, изобилуют разрозненными клетками и содержат мало коллоида. Микрофолликулы встречаются редко, доминируют отдельные клетки. Ядра, как правило, круглые, мономорфные, содержат маленькие ядрышки. Тенденция относить инсулярный рак к группе неопределенных заключений продиктована тем, что для него не характерна выраженная клеточная атипия, определяемая при цитологическом исследовании, что существенно затрудняет его диагностику.

### Медулярный рак щитовидной железы

На долю медулярного рака приходится не более 5% всех раков ЩЖ. Цитологические препараты, как правило, содержат большое количество клеток с типичными цитологическими характеристиками. Тем не менее существуют различные морфологические варианты медулярного рака. Отнесение этой морфологической формы рака к группе неопределенных изменений продиктовано недостаточным на сегодняшний день опытом диагностики всех морфологических вариантов этой редкой опухоли.

## Диагностика

Большинство исследователей при получении неопределенных цитологических заключений рекомендуют проведение тиреоидэктомии. В этой связи следует заметить, что такие заключения можно получить по результатам до 15–25% всех цитологических исследований, при этом действительно злокачественными оказываются только 10–15% из обнаруженных опухолей. Таким образом, большая часть операций, проведенных в связи с обнаружением «фолликулярных неоплазий», оказывается неоправданной. Чтобы решить

эту проблему, проведено много исследований и предложено много методов. Все они пока находятся в стадии разработки, при этом некоторые из них весьма многообещающие и со временем, вероятно, смогут войти в широкую клиническую практику.

### Выделение подгрупп пациентов по степени риска наличия рака щитовидной железы

Неопределенные заключения по ТПБ ЩЖ можно достаточно просто классифицировать по морфологическим и клиническим параметрам.

#### Морфологические критерии

Наиболее удобно в практическом плане выделить три группы больных в зависимости от степени выраженности типичных морфологических изменений (микрофолликулы, клеточная атипия, клетки Гюртле–Ашкенази (В-клетки), «голые» ядра и др.) и вероятности наличия рака щитовидной железы (РЩЖ):

- группа высокого риска — подозрительные в отношении РЩЖ (около 0,5% узловых образований, вероятность наличия РЩЖ 60–90%);
- группа умеренного риска — опухоли из клеток Гюртле–Ашкенази (около 1,5% узловых образований, вероятность наличия РЩЖ около 20–25%);
- группа низкого риска — собственно неопределенная «фолликулярная неоплазия» (около 15% узловых образований, вероятность наличия РЩЖ около 10%).

В случае отнесения узла ЩЖ к двум первым группам, пациенту показано безотлагательное оперативное вмешательство. Решение о необходимости операции у пациентов последней группы принимают с учетом индивидуального риска хирургического вмешательства, степени подозрения на рак по данным клинического обследования, УЗИ и изучения молекулярных и генетических опухолевых маркеров.

#### Клинические критерии

Клинические данные существенно увеличивают точность цитологической диагностики, и последняя должна осуществляться только в свете клинической картины. Для интеграции данных цитологической и клинической диагностики можно использовать статистические методы. Используя статистический анализ связи между несколькими независимыми переменными, было установлено, что *возраст и пол статистически значимо влияют на риск наличия рака при неопределенных изменениях*. Риск злокачественного поражения выше у пациентов моложе 15 и старше 60 лет, особенно у мужчин. Риск развития РЩЖ у мужчин старше 60 лет приблизительно в 4 раза выше, чем у женщин средних лет.

#### Физикальные признаки, повышающие вероятность наличия РЩЖ:

- плотный узел ЩЖ;
- быстрорастущий узел ЩЖ;
- узел ЩЖ, фиксированный к соседним анатомическим структурам;
- узел ЩЖ, сочетающийся с увеличением регионарных лимфатических узлов;

- узел ЩЖ, сочетающийся с параличом голосовой складки;
- симптомы инвазивного роста опухоли в соседние анатомические структуры шеи (дисфагия, дисфония).

При наличии одного из указанных признаков, вероятность того, что узел окажется злокачественным, увеличивается в 7 раз. При выявлении у пациента двух и более из перечисленных признаков вероятность наличия РЩЖ достигает практически 100%.

#### **Анамнестические данные, повышающие вероятность развития РЩЖ:**

- наличие в анамнезе облучения головы и шеи;
- семейный анамнез РЩЖ;
- наличие заболеваний, ассоциированных в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий (нейрофиброматоз, феохромоцитомы, гиперпаратиреоз и т.д.);
- семейный аденоматозный полипоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и его подтипы (синдром Гарднера, синдром Туркота);
- комплекс Карни, болезнь Ковдена.

Тем не менее, в случае обнаружения неопределенных изменений, клинические критерии, которые могут быть использованы для выбора оптимальной лечебной тактики, в настоящее время не стандартизованы и не общеприняты.

#### **Ультразвуковые критерии**

При УЗИ принято выделять следующие критерии злокачественности, которые необходимо учитывать для проведения прицельной ТПБ, а также для определения дальнейшей тактики лечения в случае неопределенного заключения цитологического исследования пунктатов: *гипоэхогенный узел с нечеткими контурами, наличием микрокальцинатов и выраженным интранодулярным кровотоком.*

#### **Вспомогательные методы диагностики**

Содержание кальцитонина в крови повышено в подавляющем большинстве случаев медулярного РЩЖ, и его базальную концентрацию целесообразно определять во всех случаях обнаружения неопределенных изменений. Кроме того, для опухолей ЩЖ описан целый ряд молекулярных изменений, которые могут характеризовать их развитие и прогрессирование. В связи с этим возможность определения ряда молекулярных маркеров злокачественности в сыворотке крови и препаратах, полученных при ТПБ, составляет актуальную проблему современной тиреоидологии.

#### **Генетический анализ на наличие онкогенных мутаций**

##### **Фолликулярный рак щитовидной железы**

Недавно в небольшом исследовании была описана генетическая перегруппировка, характерная для фолликулярного РЩЖ, которая затрагивала гомеобокс ДНК гена *PAX-8* и домены гена *PPAR-γ*, ответственные за связывание ДНК, связывание лиганда, димеризацию RXR и его трансактивацию. Белок, образующийся в результате этой перегруппировки, не обладает активностью, свойственной для продукта нормального гена *PPAR-γ*, и, возможно, играет определенную роль в развитии фолликулярного рака. До настоящего времени

возможность определения перегруппировки *PAX-8/PPAR-γ* с использованием цитологических препаратов, полученных при ТПБ, не описана.

#### **Папиллярный рак щитовидной железы**

Для папиллярного РЩЖ описана перегруппировка нуклеотидов в генах *RET/PTC*, происходящая в результате сбалансированной инверсии или транслокации, включающей 11-й интрон гена *RET*. Это приводит к трансляции белка с активностью конститутивной тирозинкиназы. Описано 11 вариантов перегруппировок *RET/PTC*, самая частая из которых — *RET/PTC-1*. Определение при помощи иммуногистохимического метода и/или полимеразной цепной реакции (ПЦР) перегруппировки *RET/PTC* рекомендуется в качестве дополнительного метода диагностики папиллярного рака в сомнительных случаях. Тем не менее *RET/PTC* обнаруживается только в 20–30% папиллярных аденокарцином. Кроме того, этот метод обладает низкой чувствительностью, поскольку *RET/PTC* можно обнаружить при ХАИТ, неоплазиях из клеток Гюртле–Ашкенази и гиалинизированных трабекулярных аденомах ЩЖ.

#### **Медуллярный рак щитовидной железы**

Активирующие точечные мутации *RET*-протоонкогена рассматривают в качестве основного патогенетического механизма развития медуллярного РЩЖ, как спорадического варианта, так и в рамках синдрома МЭН 2 типа. Выявление этой мутации в предоперационном периоде позволяет дифференцировать указанные варианты медуллярного рака и определить оптимальную лечебную тактику.

#### **Другие молекулярные маркеры**

Наряду с описанными молекулярными маркерами для диагностики потенциально можно использовать определение большого числа молекул, обладающих разнообразными биологическими функциями (клеточная трансформация, пролиферация, гибель, резистентность к апоптозу, дифференцировка), которые способны аномально экспрессироваться при РЩЖ. Экспрессию этих молекул можно обнаружить стандартными иммуноцитохимическими методами, которые достаточно просто интегрировать в процесс цитологического исследования пунктатов. Большая часть этих маркеров позволяет достаточно точно диагностировать папиллярный рак, в том числе его фолликулярный вариант. Это оправдывает их широкое использование, поскольку не менее 50% всех раков, которые исходно классифицировали как неопределенные изменения, в итоге оказываются папиллярными. Эти маркеры можно обнаружить и при крупных инвазивных фолликулярных аденокарциномах. Однако ценность этих маркеров в диагностике минимально инвазивных фолликулярных аденокарцином, которая бывает затруднена даже при срочном гистологическом исследовании, достаточно низка. Иммуноцитохимическое определение концентрации кальцитонина — очень ценное исследование, подтверждающее диагноз медуллярного РЩЖ. Ряд обсуждаемых молекулярных маркеров представлен в *табл. 1.1*.

К сожалению, показатели чувствительности и специфичности маркеров, указанных в *табл. 1.1*, определяли на достаточно небольших выборках пациентов. Для более точного определения их диагностического значения необходимы проспективные исследования, включающие большое число больных, что позволит

значительно улучшить диагностику «неопределенных» изменений ЩЖ, обнаруживаемых при ТПБ. На *рис. 1.1* представлен рабочий алгоритм диагностики и лечения при так называемой фолликулярной неоплазии или фолликулярной опухоли ЩЖ.

Таблица 1.1.

**Молекулярные маркеры, предлагаемые для уточнения «неопределенного» заключения цитологического исследования пунктатов**

Маркер	Методика	Чувствительность	Специфичность
RET/PTC	ПЦР	ПРЩЖ — 52%	
Кальцитонин	ПЦР/ИЦХ	МРЩЖ — 100%	
Цитокератин-17	ИЦХ	ПРЩЖ — 92%	ФА — 7%
Met/HGF рецептор	ИЦХ	ПРЩЖ — 85% ФРЩЖ — 28%	ФА — 100%
Галектин-3	ИЦХ	ПРЩЖ — 98% ФРЩЖ — 50–85%	ФА — 11%
Белки NMG	ИЦХ	ПРЩЖ — 95% ФРЩЖ — 95%	ФА — 20% УКЗ — 5%
Пероксидаза	ИЦХ	ПРЩЖ — 99% фвПРЩЖ — 100%	ФА — 20% АГА — 50%
CD26	ИЦХ	ФРЩЖ — 100%	ФА — 10%

фвПРЩЖ — фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы; ПРЩЖ — папиллярный рак щитовидной железы; МРЩЖ — медуллярный рак щитовидной железы; ФРЩЖ — фолликулярный рак щитовидной железы; ФА — фолликулярная аденома; УКЗ — узловой коллоидный зоб; АГА — аденома из клеток Гюртле-Ашкенази; ИЦХ — иммуноцитохимическое исследование; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

В аспиратах из подозрительных шейных лимфатических узлов клетки неизвестного происхождения могут быть идентифицированы как эпителиальные при помощи методов иммуноцитохимии с использованием антицитокератиновых антител, а фолликулярные или парафолликулярные клетки ЩЖ — с использованием антител к тиреоглобулину и кальцитонину соответственно. Кроме того, присутствие в пунктате тиреоглобулина и/или кальцитонина может быть выявлено при помощи стандартных иммунорадиометрических методов или ПЦР.

## Заключение

Два основных потенциальных недостатка ТПБ — получение неадекватного для цитологического исследования материала и так называемые неопределенные заключения — могут быть сведены до минимума при достаточном опыте, но никогда не будут упразднены полностью. Использование иммуноцитохимического исследования и ПЦР могут помочь в интерпретации неопределенных изменений, однако общепринятые стандартные молекулярные маркеры в настоящее время не разработаны. Оптимальные клинические рекомендации по диагностике и лечению узловых образований ЩЖ должны учитывать результаты ТПБ, клинического исследования и местных данных по эпидемиологии РЩЖ.

## Рак щитовидной железы

Ванушко В.Э., Фадеев В.В.

### Эпидемиология

По оценкам различных исследователей, узловые образования ЩЖ встречаются у 3–7% людей в популяции. Однако широко применяемое в клинической практике УЗИ, равно как и результаты аутопсийных исследований, показали, что распространенность узловых поражений ЩЖ значительно выше и составляет около 50%, особенно в возрасте старше 50 лет. У женщин узлы ЩЖ выявляются в 2–4 раза чаще, чем у мужчин. Дети страдают узловыми поражениями крайне редко. Заболеваемость узловым зобом прямо пропорциональна возрасту. Прирост заболеваемости узловым зобом составляет приблизительно 0,1% в год в молодом возрасте и постепенно достигает 2%. Распространенность РЩЖ среди узлового зоба, по данным разных авторов, составляет от 1 до 6%. Следует заметить, что распространенность узлового зоба в популяции в равной степени высока как в регионах йодного дефицита, так и при нормальном йодном обеспечении, но в первом случае она несколько выше. Заболеваемость же РЩЖ в абсолютных цифрах не зависит от уровня йодного обеспечения. Таким образом, в ситуации несколько большей заболеваемости банальным узловым коллоидным зобом в регионах йодного дефицита, доля рака среди всех случаев узлового зоба здесь будет меньше. Важно отметить, что эти данные позволяют в равной мере использовать результаты исследований, посвященные РЩЖ, полученные в регионах с разным йодным обеспечением.

Клинически диагностированный РЩЖ составляет менее 1% всех злокачественных опухолей человека. Морфологическое изучение удаленной ткани ЩЖ показало, что распространенность микрокарцином достигает 10%. При этом РЩЖ становится причиной смерти только в 0,3–0,5% всех смертей в результате онкологических заболеваний. Ежегодное выявление РЩЖ варьирует в различных странах от 0,5 до 10 на 100 000 населения. РЩЖ столь же распространен, как и миеломная болезнь, рак пищевода, гортани, рта, шейки матки. РЩЖ — наиболее часто встречающееся эндокринное злокачественное заболевание (около 90% всех эндокринных злокачественных опухолей). По данным Американского онкологического общества, в США ежегодно регистрируют около 17 000 новых случаев заболевания и около 1300 смертных случаев, связанных с РЩЖ. Однако благодаря адекватному лечению выживаемость при РЩЖ достаточно высока. В США приблизительно 190 000 пациентов, больных РЩЖ, прожили более 40 лет после установки диагноза.

### Этиология, патогенез, морфология

РЩЖ может развиваться как из фолликулярных (А- и В-клетки), так и парафолликулярных клеток (С-клетки). Различают четыре морфологические формы РЩЖ из фолликулярных клеток:

- папиллярный рак (в том числе и фолликулярный вариант);



Рис. 1.1. Алгоритм диагностики и лечения при «неопределенных» заключениях цитологического исследования пунктатов щитовидной железы.

- фолликулярный рак;
- рак из клеток Гюртле–Ашкенази (оксифильноклеточный);
- анапластический рак.

Из парафолликулярных клеток происходит медулярный РЩЖ.

По данным национальной базы данных по раку США (NCDB), из 53 856 пациентов, получавших лечение по поводу РЩЖ в 1985–1995 годах, 80% имели папиллярную аденокарциному, 11% — фолликулярную аденокарциному, 3% — аденокарциному из клеток Гюртле–Ашкенази, 4% — медулярную аденокарциному и 2% — анапластическую аденокарциному. Смертность от РЩЖ в США в 2001 году (по данным NCDB) составила около 1300 смертельных случаев на 135 000 больных (около 1%).

Несмотря на то что РЩЖ болеют чаще женщины, смертность выше среди мужчин. По всей видимости, это связано с тем, что мужчины, у которых выявлен РЩЖ, относятся к более старшей возрастной группе, чем женщины.

Каждый морфологический вариант РЩЖ имеет свои характерные особенности развития, что значительно образом сказывается на прогнозе.

За последние 20 лет отмечено повышение заболеваемости РЩЖ почти на 28%, при одновременном снижении смертности более чем на 23%. Причины этого явления статистически изучены плохо. Наиболее вероятно это связано с тем, что широкое внедрение в клиническую практику УЗИ и пункционной биопсии ЩЖ обусловило значительно более эффективное выявление ранних стадий заболевания, при которых прогноз хирургического лечения в комплексе с терапией радиоактивным йодом наиболее благоприятен.

## Диагностика

### Клиническая манифестация

Дифференцированная аденокарцинома ЩЖ, как правило, остается бессимптомной в течение длительного времени и клинически представляет собой обычный узел в ЩЖ. Оценка злокачественности при физикальном исследовании представляет значительные трудности. И доброкачественные, и злокачественные узлы ЩЖ в большинстве случаев не имеют никаких клинических проявлений и специфических симптомов, если речь не идет о запущенных стадиях РЩЖ. Длительное развитие и бессимптомное течение дифференцированной аденокарциномы ЩЖ часто приводит к позднему ее выявлению. Это, в свою очередь, существенно ухудшает результаты лечения.

### Факторы, подозрительные в отношении рака щитовидной железы

Случайно выявленные узлы менее 1 см, называемые инциденталомы, в большинстве случаев оказываются не опухолями и обычно не требуют биопсии и последующего лечения. По данным различных авторов, узлы более 4 см в диаметре предполагают более высокий риск злокачественности. Несмотря на то что более чем половина всех опухолей ЩЖ не сопровождается клинической симптоматикой, вероятность РЩЖ значительно повышается в тех случаях, когда имеются определенные признаки, выявляемые при физикальном исследовании (см. раздел «Фолликулярные опухоли»).

Исследователи указывают на закономерную связь между возрастом пациента и вероятностью злокачественности поражения ЩЖ. Риск РЩЖ выше у пациентов моложе 15 и старше 60 лет, особенно у мужчин. Риск развития РЩЖ у мужчин старше 60 лет приблизительно в 4 раза выше, чем у женщин средних лет с узлом в ЩЖ. Другие факторы, повышающие риск наличия РЩЖ у пациента, описаны в разделе «Фолликулярные опухоли».

### Первичное обследование

ТПБ узлов ЩЖ или клинически подозрительных лимфатических узлов у пациентов с пальпируемыми узлами ЩЖ следует использовать как первую инструментальную диагностическую процедуру (см. соответствующую главу руководства). Некоторые клиницисты, особенно европейские, рекомендуют всем пациентам с узловыми образованиями ЩЖ на первичном диагностическом этапе определить базальную и стимулированную концентрацию кальцитонина

в крови. Но, как показывает практика, этот диагностический тест оказывается не обоснованным с клинической и экономической точек зрения.

Результаты ТПБ обычно представляют в следующих вариантах:

- аденокарцинома;
- фолликулярная или Гюртле-клеточная неоплазия (подозрительная в отношении малигнизации или неопределенная);
- доброкачественный результат (узловой коллоидный зоб);
- неинформативная пункция.

В последнем случае ТПБ необходимо повторить, так как более половины повторных пунктатов адекватны для последующего цитологического исследования и постановки диагноза. Среди пациентов с повторными неинформативными пунктатами около 5% женщин и 30% мужчин могут иметь злокачественные поражения. Узлы с выраженной пролиферацией тиреоцитов с низким содержанием коллоида или вовсе без него почти невозможно дифференцировать на доброкачественные и злокачественные. В данном случае речь идет о «фолликулярной неоплазии» (см. соответствующую главу руководства). Повторять ТПБ не следует, потому что она не решит диагностическую проблему. Эти специфические узлы требуют оперативного лечения, потому что приблизительно 20% из них — фолликулярные аденокарциномы.

Благодаря внедрению ТПБ в большинстве случаев удается установить диагноз РЩЖ на ранних стадиях. Но независимо от времени постановки диагноза у 5% пациентов с папиллярной аденокарциномой и приблизительно у 10% с фолликулярной или Гюртле-клеточной аденокарциномой, опухоль выходит за пределы капсулы ЩЖ, прорастая в соседние анатомические структуры, и/или имеет отдаленные метастазы, что значительно уменьшает возможности радикального лечения.

## Спорные вопросы диагностики и лечения

Несмотря на единодушное признание ТПБ «золотым стандартом» в диагностике опухолей ЩЖ, детали лечебной тактики остаются предметом дискуссии среди исследователей. Не существует единого мнения по следующим вопросам:

- выбор оптимального объема операции при РЩЖ — тиреоидэктомия или органосохраняющая операция;
- показания к вмешательству на лимфатических узлах шеи;
- роль послеоперационной терапии радиоактивным йодом;
- принципы длительной супрессивной терапии;
- протокол наблюдения за пациентом (набор и кратность контрольных исследований, продолжительность диспансерного учета и др.).

К сожалению, число длительных проспективных рандомизированных исследований, оценивающих отдаленные результаты лечения пациентов, получавших различные варианты терапии РЩЖ, весьма ограничено. Поэтому для решения указанных спорных вопросов диагностики и лечения РЩЖ необходимо проанализировать именно эти немногочисленные исследования и материалы некоторых национальных баз данных по РЩЖ.

Для прогнозирования результатов лечения больных РЩЖ необходимо проанализировать определенные факторы, на основании которых выбирают ту

или иную лечебную тактику и характер последующего наблюдения пациентов. Несмотря на оптимистичные показатели выживаемости, вероятность рецидива заболевания остается достаточно высокой в течение многих десятилетий. Наблюдение за пациентами и изучение отдаленных результатов лечения РЩЖ необходимо в сроки от 10 до 30 лет и более, что продиктовано достаточно длительным развитием заболевания. Адекватное наблюдение нужно осуществлять с применением современных возможностей медицины и привлечением различных специалистов — эндокринологов, хирургов, онкологов, радиологов.

## Лечение дифференцированного рака щитовидной железы

Лечению других форм РЩЖ посвящены отдельные главы настоящего раздела.

### Гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия

В одном проспективном исследовании Hay I.D. с соавт. (1998) были изучены отдаленные результаты лечения по протоколу AMES (возраст, местное распространение и размер опухоли, наличие метастазов), проанализировано влияние объема первичной операции на летальность и вероятность рецидива заболевания в группе пациентов с дифференцированными формами РЩЖ. Все больные до лечения были определены в группу низкого риска. В результате проведенного исследования установлено, что при отсутствии достоверных различий в показателях смертности и вероятности отдаленного метастазирования имеются достоверные различия в показателях местного рецидива опухоли и метастазов в регионарные лимфатические узлы. После удаления одной доли показатели местного рецидива и местного метастазирования достоверно выше ( $p=0,0001$ ) и составляют 14 и 19% соответственно, против 2 и 6% после удаления всей железы. На основе этих наблюдений был сделан вывод, что тиреоидэктомия — оптимальный объем операции у пациентов с низким риском смертности и рецидива при дифференцированном РЩЖ.

Другие исследователи, используя такие протоколы, как TNM, не соглашались с радикальным подходом в группе пациентов с низким риском смертности и рецидива. Основываясь на низких показателях летальности и высоком числе осложнений при тиреоидэктомии, авторы предлагают гемитиреоидэктомию в качестве приемлемого объема хирургического вмешательства. Однако все больше экспертов сходятся во мнении, что если диагноз РЩЖ поставлен на дооперационном этапе, единственным приемлемым объемом планируемой операции должна быть тиреоидэктомия. В проведенных ими исследованиях было установлено, что наилучшие отдаленные результаты хирургического лечения отмечены именно после тиреоидэктомии, включая детей и пациентов с низким риском летальности и рецидива.

В исследованиях Hay I.D. с соавт. (1987) и Mazzaferri E.L. (1993) показано, что после гемитиреоидэктомии вероятность местного рецидива РЩЖ (в оставшейся доле) составляет 5–10%. Вероятность рецидива заболевания после гемитиреоидэктомии в целом, включая и местный рецидив, и метастазирование, составляет более 30% против 1% после тиреоидэктомии с последующей терапией радиоактивным йодом. Кроме того, после удаления одной доли отмечена самая высокая частота легочных метастазов — до 11%. Учитывая высокое

число местных рецидивов и метастазирования в шейные лимфатические узлы после удаления одной доли ЩЖ, указанные исследователи аргументированно склоняются к первичной тиреоидэктомии.

Исследователи ограничивают показания к гемитиреоидэктомии следующей ситуацией — пациенты с дифференцированными формами РЩЖ, не входящие в группу высокого риска, с опухолями 1–2 см (как правило, при T<sub>1</sub>), без признаков инвазивного роста. Но оставшаяся доля ЩЖ будет служить препятствием для проведения радиойодтерапии и мониторинга концентрации тиреоглобулина в крови, о чем обязательно должен быть информирован пациент.

### Повторные тиреоидэктомии

Выполнение повторных тиреоидэктомий необходимо во всех случаях, когда послеоперационная радиойодтерапия невозможна из-за большого количества оставленной тиреоидной ткани. При выполнении повторных тиреоидэктомий было установлено, что более чем у половины больных с первичными опухолями диаметром около 1 см имеются очаги рака в контрлатеральной доле ЩЖ. Результаты проведенных исследований стали еще одним аргументом в пользу первичного удаления всей ЩЖ.

При изучении отдаленных результатов лечения детей с дифференцированным РЩЖ (последствия Чернобыльской катастрофы), которым была выполнена первичная гемитиреоидэктомия, установлено, что после повторных тиреоидэктомий в 61% наблюдений были выявлены метастазы в легкие и лимфатические узлы. Указанные метастазы были диагностированы при сцинтиграфии с I<sup>131</sup>. Остаточная тиреоидная ткань после гемитиреоидэктомии не позволяла выполнить сцинтиграфию с I<sup>131</sup> и, соответственно, становилась препятствием для выявления метастазов РЩЖ.

Scheumann G.F. с соавт. (1996) установили, что пациенты, которым была выполнена повторная тиреоидэктомия в течение 6 мес после первичной операции, имеют более низкую частоту местного и отдаленного метастазирования по отношению к группе пациентов, которым повторная тиреоидэктомия была выполнена в сроки позднее 6 мес.

### Осложнения хирургического лечения

Основные осложнения хирургического лечения — гипопаратиреоз и повреждение возвратных гортанных нервов. Частота гипопаратиреоза в ближайшем послеоперационном периоде достаточно высока — 5% у взрослых и до 10–15% у детей. В обзоре Udelsman R. с соавт. (1996) из 7 проспективных исследований частота повреждений возвратных гортанных нервов и гипопаратиреоза после тиреоидэктомии составила 3 и 2,6% соответственно (транзиторные и постоянные формы в целом) и 1,9 и 0,2% — после предельно-субтотальной резекции ЩЖ. Частота постоянной дисфонии и постоянного гипопаратиреоза отмечается гораздо реже. В исследовании Pattou F. и соавт. (1998) показано, что частота гипокальциемии в ближайшем послеоперационном периоде составила 5,4%. При изучении указанной группы пациентов через 1 год гипокальциемия сохранялась только у 0,5% больных. С целью снижения числа осложнений хирургического лечения при выполнении тиреоидэктомии авторы рекомендуют сохранять претрахеальный листок капсулы ЩЖ с одной стороны или у верхней

околощитовидной железы, что может предотвратить нарушение ее кровоснабжения (предельно-субтотальная резекция ЩЖ).

Количество осложнений напрямую зависит от опыта и квалификации хирурга. Изучение данных 5860 пациентов, пролеченных в клиниках штата Мэриленд (США), показало, что самое низкое число осложнений (4,3%) возникает у пациентов, оперированных хирургами, выполняющими более 100 тиреоидэктомий в год. Среди пациентов, оперированных хирургами, выполняющими не более 10 подобных операций в год, осложнения встречаются в 4 раза чаще.

## Радиойодтерапия

Радиойодтерапию необходимо проводить всем пациентам с потенциально возможным рецидивом опухоли. Многие исследователи отмечают снижение числа рецидивов и летальности в группе больных, где на начальном этапе лечения была применена послеоперационная радиойодтерапия.

В исследовании Mazzaferri E.L. (1997) при сравнении результатов лечения 1004 пациентов с дифференцированным РЩЖ, частота развития рецидивов опухоли была достоверно втрое ниже в группе пациентов, которым провели послеоперационную радиойодтерапию, по отношению к группе пациентов, получавших только супрессивные дозы L-тироксина ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в группе пациентов, которым провели терапию  $I^{131}$ , отмечено снижение числа отдаленных метастазов по сравнению с группами пациентов, получавших другие виды послеоперационного лечения ( $p < 0,002$ ). Схожие результаты наблюдались только при опухолях менее 1,5 см в диаметре.

Исследователи выделяют три основные причины необходимости выполнения радиойодтерапии.

- С практической точки зрения невозможно полностью удалить ЩЖ. Этот факт подтвержден результатами сцинтиграфии с  $I^{131}$ , который практически всегда накапливается в ложе удаленной ЩЖ. Уничтожение остаточной тиреоидной ткани необходимо для максимальной концентрации радиоактивного йода в возможных метастазах.
- Эндогенная стимуляция секреции ТТГ при проведении радиойодтерапии необходима для увеличения поглощения опухолью  $I^{131}$  и не может быть реализована при большом объеме оставшейся тиреоидной ткани (поглощение  $I^{131}$  через 24 ч увеличивается на 25%).
- Радиойодтерапия необходима для последующего наблюдения за пациентами с определением концентрации тиреоглобулина в сыворотке крови, что невозможно в принципе при сохранении даже минимального количества тиреоидной ткани.

## Послеоперационная консервативная терапия и динамическое наблюдение

Определение концентрации тиреоглобулина в сыворотке крови и сцинтиграфия всего тела с  $I^{131}$  позволяют диагностировать местный рецидив и метастазы РЩЖ на ранних стадиях у пациентов, перенесших тиреоидэктомию. Напротив, оба исследования неинформативны после удаления лишь одной доли ЩЖ. Метастазы дифференцированного ЩЖ редко накапливают радиоактив-

ный йод при наличии остаточной тиреоидной ткани. Захват  $I^{131}$  тиреоидными клетками и клетками дифференцированного РЩЖ можно стимулировать двумя способами:

- отменить L-тироксин, что неизбежно приведет к развитию гипотиреоза и повышению концентрации эндогенного ТТГ;
- вводить рекомбинантный ТТГ, что позволит пациенту продолжать терапию L-тироксином.

Рекомбинантный ТТГ по результатам мультицентровых международных исследований одобрен как лекарственное средство для применения в клинической практике.

Сывороточный тиреоглобулин — самый высокочувствительный маркер персистенции заболевания. На информативность исследования влияет наличие антител к тиреоглобулину. Эти антитела выявляют у 25% больных с РЩЖ, значительно уменьшая диагностическую значимость тиреоглобулинового теста.

### Супрессивная терапия L-тироксином

По сообщениям различных исследователей, летальность от дифференцированных форм РЩЖ и частота их рецидивов значительно уменьшаются при использовании супрессивной терапии L-тироксином. Средняя дозировка L-тироксина при заместительной терапии составляет 1,6–1,7 мкг/(кг×сут), при супрессивной — 2–2,5 мкг/(кг×сут). В исследовании Rujol P. и соавт. (1996) показано, что при постоянном подавлении секреции ТТГ (концентрация в крови не более 0,05 мЕД/л) выживаемость сравнительно выше, чем при концентрации ТТГ более 1 мЕД/л. Cooper D.S. и соавт. (1999) при изучении отдаленных результатов лечения 617 пациентов с дифференцированным РЩЖ показали, что подавление секреции ТТГ улучшает отдаленные результаты лечения и снижает летальность в группе больных с высоким риском с III и IV стадиями РЩЖ. Эти данные подтверждают концепцию, что супрессивная терапия L-тироксином может предотвращать прогрессирование заболевания. На практике для большинства пациентов адекватная доза L-тироксина — та, благодаря которой концентрация ТТГ в крови несколько ниже нижней границы нормы. У некоторых пациентов, в связи с сопутствующей патологией, постоянное поддержание медикаментозного тиреотоксикоза невозможно; в этой группе больных допустимо неполное подавление секреции ТТГ.

### Дистанционная лучевая терапия

Дистанционную лучевую терапию в комплексном лечении дифференцированных форм РЩЖ следует применять по строгим показаниям. В целом, в настоящее время ее используют крайне редко. В нескольких исследованиях показано, что применение лучевой терапии в комплексе с тотальной тиреоидэктомией, радиоiodотерапией и ТТГ-супрессией снижает смертность в группе пациентов старше 45 лет с инвазивным папиллярным РЩЖ при первичной опухоли  $T_4$  и регионарными метастазами  $N_1$ .

При проведении лучевой терапии пациентам с остаточными злокачественными опухолями ЩЖ (паллиативная операция с удалением основного массива опухоли) отмечены положительные результаты. Выживаемость при папил-

лярном РЩЖ повысилась с 26 до 90%, при фолликулярном РЩЖ — с 38 до 53%. Другие исследователи сообщают, что применение лучевой терапии не сказывается на показателях смертности. Однозначного мнения о целесообразности применения лучевой терапии при дифференцированных формах РЩЖ на сегодняшний день нет. Многие исследователи склоняются к ограничению ее применения.

### Химиотерапия и лечение отдаленных метастазов

Основное показание для применения химиотерапии — лечение опухолей, которые невозможно удалить хирургическим путем, которые не захватывают радиоактивный йод и не поддаются лучевой терапии. Подобные наблюдения крайне редки, авторы обычно сообщают о низкой эффективности химиотерапии. Опухоли ЩЖ, невосприимчивые ко всем формам лечения, можно паллиативно лечить доксорубицином с достаточно слабым эффектом. В исследовании Ahuja S. с соавт. (1987) сообщают, что на фоне лечения доксорубицином около 38% пациентов отметили уменьшение опухоли в размерах. В исследовании Droz J.P. с соавт. (1990) среди 49 пациентов с метастатическим дифференцированным РЩЖ, получившим пять курсов химиотерапии, только 2 пациента имели объективные положительные результаты.

Метастазы, не концентрирующие радиоактивный йод, а также метастазы в кости следует расценивать как показания к хирургическому их удалению или дистанционной лучевой терапии (если хирургическое лечение невыполнимо). Лечение метастазов в головной мозг — особая проблема, так как применение  $I^{131}$  может вызвать отек мозга. Летальность при наличии метастазов в головной мозг достаточно высока — около 67%, со средней продолжительностью жизни от момента выявления — 12,4 мес. Летальность среди указанной группы пациентов значительно снижается благодаря нейрохирургическому удалению метастатических образований.

### Прогноз

По результатам различных исследователей, 10-летняя выживаемость при папиллярной, фолликулярной и Гюртле-клеточной аденокарциноме составляет 93–95%, 85–87% и 74–76% соответственно. Смертность при анапластической карциноме достигает 100%, но болеют этой формой РЩЖ крайне редко. В структуре смертности от всех форм РЩЖ дифференцированный рак составляет почти 95%.

В зависимости от начальной терапии и других прогностических факторов приблизительно у 30% пациентов с дифференцированными формами РЩЖ возникают рецидивы опухоли через одно или несколько десятилетий. Две трети рецидивов выявляют в течение первых 10 лет после начального лечения. Mazzaferri E.L. и Jhiang S.M. (1994) проанализировали отдаленные (более 10 лет) результаты лечения дифференцированных форм РЩЖ. В группе с местными рецидивами заболевания в 74% наблюдений выявлены метастазы в шейные лимфатические узлы, местный рецидив опухоли в оставшейся тиреоидной ткани отмечен в 20% наблюдений, рецидив опухоли в стенке трахеи и мышцах выявлен в 6% наблюдений. Смертность в группе с местным рецидивом

заболевания составила около 10%. Отдаленные метастазы выявлены в 20–25% наблюдений, преимущественно это метастазы в легкие (около 65%). Смертность в группе с отдаленными метастазами составила около 50%.

### Возраст и стадия

Необходимо выделить два наиболее важных фактора, обуславливающих прогноз при дифференцированном РЩЖ: возраст пациента в начале лечения и степень распространенности процесса. Большинство исследователей сообщают, что возраст — один из наиболее важных прогностических показателей, отражающий смертность от РЩЖ. Установлено, что смертность от РЩЖ значительно выше у лиц, заболевших после 40 лет, и прогрессирующе увеличивается с каждым последующим десятилетием, достигая максимальных значений у пациентов старше 60 лет.

Другая зависимость наблюдается при анализе рецидивов заболевания. Наибольшая частота рецидивов отмечена в возрасте моложе 40 и старше 60 лет. В первом случае это можно объяснить большей предполагаемой продолжительностью жизни, на протяжении которой успевает развиваться рецидив медленно прогрессирующей опухоли; пациенты более старших возрастных групп просто не доживают до рецидива по причинам, не связанным с РЩЖ. Это один из серьезных аргументов за максимально агрессивную тактику лечения пациентов указанных возрастных групп, особенно детей и молодых взрослых, с целью снижения числа рецидивов РЩЖ. Этот факт, на наш взгляд, следует расценивать как один из основных аргументов в пользу радикальных операций на ЩЖ с последующим применением радиоактивного йода. Эта позиция значительным образом ограничивает возможности применения органосохраняющих операций при РЩЖ. У детей, несмотря на большую вероятность рецидива РЩЖ после первичного лечения, в отличие от взрослых, прогноз лечения более оптимистичен. Schlumberger M. с соавт. (1997) сообщили, что реальный показатель смертности у детей, несмотря на высокую выживаемость (90% через 20 лет после первичного лечения), оказался в несколько раз выше стандартизированного по возрасту показателя. Некоторые исследователи полагают, что молодой возраст к моменту начала заболевания в гораздо большей степени влияет на прогноз, чем степень распространенности опухоли.

### Пол пациента

Прогноз менее благоприятен у мужчин, но это различие довольно незначительно. Во многих исследованиях было установлено, что пол — независимый фактор, не влияющий на выживание. Но учитывая, что смертность от РЩЖ у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин, любой мужчина с РЩЖ старше 40 лет должен находиться под более пристальным наблюдением после первичного радикального лечения.

### Семейные синдромы

Семейная папиллярная аденокарцинома ЩЖ составляет около 5% всех папиллярных аденокарцином. Семейные формы папиллярной аденокарциномы, в отличие от спорадических, протекают клинически более агрессивно. Исследователи сообщают, что семейная папиллярная аденокарцинома имеет

тенденцию к двустороннему многофокусному поражению, часто с сосудистой инвазией и метастазированием в регионарные лимфатические узлы. Соответственно, вероятность рецидива заболевания и отдаленного метастазирования выше, чем при спорадических формах. Папиллярная аденокарцинома встречается при некоторых семейных синдромах:

- семейный аденоматозный полипоз кишечника и его подтипы — синдром Гарднера (Gardner) и Туркота (Turcot), сочетающегося с доброкачественными опухолями лицевых костей (главным образом нижней челюсти), доброкачественными опухолями кожи и других мягких тканей;
- комплекс Карни (Carney), включающий пигментные пятна, миксомы, шванномы, узелковую гиперплазию надпочечников, гиперкортицизм, аденомы гипофиза, эндокринные опухоли яичек;
- болезнь Ковдена (Cowden) — редко встречающееся аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся множественными гамартомами и высокой частотой доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы.

Прогноз при этих синдромах не отличается от прогноза при спорадической папиллярной аденокарциноме.

### Характеристики опухоли, влияющие на прогноз

Некоторые характеристики опухоли оказывают существенное влияние на прогноз. Самые важные из них — морфологическая форма, размер в момент первичной диагностики, характер роста (местное распространение, инвазия) и возможное метастазирование.

### Морфология

Несмотря на достаточно благоприятный прогноз при папиллярном РЩЖ, показатели летальности в значительной степени зависят от некоторых опухолевых характеристик. Четкая капсула опухоли, выявляемая приблизительно у 10% папиллярных аденокарцином, считается особенно благоприятным прогностическим фактором. Менее оптимистический прогноз связан со следующими факторами:

- анапластическая трансформация опухоли и так называемая tall-cell вариант папиллярной аденокарциномы, при которых смертность пациентов в течение 10 лет достигает 25%;
- столбчатый (колонно-клеточный) вариант папиллярной аденокарциномы — быстрорастущая опухоль, смерть от которой наступает в 90% случаев;
- первично-множественные варианты склерозирующих микрокарцином, тотально инфильтрирующих ткань ЩЖ.

По сообщениям различных исследователей, прогноз при фолликулярном варианте папиллярного рака не хуже, чем при чисто папиллярных поражениях.

Фолликулярный РЩЖ — типично солитарная инкапсулированная опухоль, которая может быть более агрессивна, чем папиллярный рак. Фолликулярная аденокарцинома обычно имеет микрофолликулярную гистологическую структуру, характеризующуюся инвазивным ростом в капсулу опухоли и/или наличием кровеносных сосудов (последний признак свидетельствует о худшем прогнозе, чем при капсулярной инвазии). Большинство фолликулярных

раков — минимально инвазивные опухоли, характеризующиеся незначительной капсулярной инвазией без проникновения в сосуды. По своим морфологическим характеристикам фолликулярные раки напоминают фолликулярные аденомы. При фолликулярной аденокарциноме редко встречаются отдаленные метастазы и летальные исходы.

При цитологическом исследовании и интраоперационном изучении замороженных срезов удаленной тиреоидной ткани не всегда возможно дифференцировать минимально инвазивный фолликулярный РЩЖ от фолликулярной аденомы. В цитологическом и срочном гистологическом заключении опухоль описывают как «фолликулярную неоплазию» или «фолликулярную опухоль». Диагноз рака может быть поставлен только при плановом гистологическом исследовании после получения информации об инвазивном характере роста опухоли. Этот факт значительно осложняет хирургическую тактику во время операции.

Фолликулярный РЩЖ с выраженным инвазивным ростом встречается достаточно редко. Он характеризуется агрессивным ростом в окружающие ткани и обширной сосудистой инвазией. До 80% наблюдений при данной морфологической форме РЩЖ характеризуются отдаленным метастазированием, которое приводит к смерти около 20% пациентов, в основном в течение первых нескольких лет после установления диагноза. Наихудший прогноз в старшей возрастной группе (старше 60 лет), когда диагноз устанавливают уже, как правило, на запущенных стадиях фолликулярного РЩЖ.

Смертность от папиллярного и фолликулярного РЩЖ в группах больных с сопоставимым возрастом и стадиями процесса схожая. Дифференцированные формы РЩЖ имеют благоприятный прогноз, если опухоли ограничены ЩЖ, небольшого размера (меньше 1 см) и/или минимально инвазивны. И папиллярный, и фолликулярный РЩЖ имеют худший прогноз, если обнаружены признаки агрессивного инвазивного роста и отдаленные метастазы.

РЩЖ из клеток Гюртле–Ашкенази рассматривают как один из вариантов фолликулярного рака. В дифференциальной диагностике возникают аналогичные сложности. Для верификации аденокарциномы необходимы данные о капсулярной или сосудистой инвазии. Существует мнение, что опухоль из клеток Гюртле–Ашкенази диаметром более 4 см с большей вероятностью злокачественная. Противоречивые мнения существуют относительно прогноза при данной морфологической форме РЩЖ. Некоторые исследователи сообщают, что РЩЖ из клеток Гюртле–Ашкенази агрессивен и непредсказуем в прогнозе, другие считают его не более агрессивным, чем фолликулярный рак. По данным NCDB, 10-летняя выживаемость для пациентов с фолликулярным РЩЖ составляет 85%, с раком из клеток Гюртле–Ашкенази — 76%. В нескольких работах сообщают, что при РЩЖ из клеток Гюртле–Ашкенази метастазирование в легкие выявлено в 25–35% наблюдений, что приблизительно в 2 раза чаще, чем при фолликулярном раке. Есть данные о меньшей способности РЩЖ из клеток Гюртле–Ашкенази (в отличие от папиллярного и фолликулярного рака) накапливать радиоактивный йод. Так, в одном исследовании при изучении отдаленных метастазов в группе из 100 пациентов получены следующие данные: поглощение радиоактивного йода легочными метастазами отмечено у 64% пациентов с фолликулярным раком, у 60% — с папиллярным раком и только у 36% — с РЩЖ из клеток Гюртле–Ашкенази.

## Первичный размер опухоли

Папиллярные раки менее 1 см в диаметре принято называть микропораками. Обычно выявляют их случайно при окончательном гистологическом исследовании после операций по поводу неопухолевых заболеваний ЩЖ. Вероятность рецидива заболевания и летальность, по сообщениям различных авторов, близка к нулю. При этом около 20% микропораков — первично-множественные поражения, часто метастазирующие в шейные лимфатические узлы. Метастазирование в шейные лимфатические узлы происходит примерно в 60% случаев, при этом высока вероятность и отдаленного метастазирования.

По результатам других исследований, солитарные раки папиллярного и фолликулярного строения размерами до 1,5 см в диаметре редко проявляются отдаленными метастазами. В одном из исследований частота рецидивов РЩЖ после 30-летнего наблюдения составила около 1/3 в основном за счет опухолей диаметром более 3–4 см. Смертность после 30-летнего наблюдения при микропораках составила 0,4% против 7% для опухолей более 1,5 см в диаметре ( $p < 0,001$ ).

Прогноз и вероятность рецидива находятся в линейной зависимости от размеров опухоли, как при фолликулярном, так и при папиллярном раке.

## Местное распространение опухоли

До 10% дифференцированных РЩЖ прорастают непосредственно в окружающие ткани, тем самым оказывая серьезное влияние на прогноз. Инвазия может быть как микро-, так и макроскопическая и встречаться как при папиллярном, так и при фолликулярном раке. Вероятность рецидива в 2 раза выше при инвазивном характере роста, чем при инкапсулированных опухолях. По некоторым данным, до 1/3 пациентов с инвазивными опухолями ЩЖ умирают в течение первого десятилетия после установления диагноза.

## Метастазы в шейные лимфатические узлы

В исследовании Mazzaferrì E.L. (1993) был проведен анализ метастазирования дифференцированных форм РЩЖ в шейные лимфатические узлы. Из 8029 взрослых пациентов с папиллярным РЩЖ и 1540 пациентов с фолликулярным РЩЖ метастазы в шейные лимфатические узлы были выявлены в 36 и 17% наблюдений соответственно. Также отмечено, что у детей с папиллярным РЩЖ метастазирование в шейные лимфатические узлы выявлено в 80% наблюдений. Увеличенный шейный лимфатический узел может быть единственным признаком метастаза РЩЖ. Как правило, у таких пациентов на операции выявляются множественные регионарные метастазы.

Прогностическая ценность наличия метастазов в шейные лимфатические узлы дискутируется. Некоторые исследователи сообщают, что наличие регионарных метастазов не влияет на прогноз заболевания. Другие авторы делают заключение, что наличие регионарных метастазов значительно влияет на прогноз и смертность при дифференцированных формах РЩЖ. Регионарное метастазирование — один из факторов риска для местного рецидива опухоли, особенно при двустороннем поражении лимфатических узлов на шее или медиастинальных метастазах. Наиболее часто местное рецидивирование происходит при экспансивном росте опухоли, когда она выходит за пределы капсулы ЩЖ и лимфатического узла. По сообщениям Mazzaferrì E.L. и Jhiang S.M. (1994),

за период 30-летнего наблюдения смертность от РЩЖ у пациентов с шейными и медиастинальными метастазами составила 10%. Смертность в группе пациентов без метастазов составила 6% ( $p < 0,01$ ).

### Отдаленные метастазы

Отдаленные метастазы — основная причина смерти при дифференцированных формах РЩЖ. Почти 10% пациентов с папиллярным раком и около 25% с фолликулярным раком имеют отдаленные метастазы. Приблизительно половину отдаленных метастазов диагностируют при первичном обращении. Отдаленные метастазы встречаются чаще среди пациентов с раком из клеток Гюртле–Ашкенази (35%) и у пациентов старше 40 лет. В одном из исследований при изучении характера отдаленного метастазирования у 1231 пациента установлено, что легкие поражаются в 49%, кости — в 25%, головной мозг и другие мягкие ткани — в 10%. Сочетанные поражения легких и костей выявлены в 15% наблюдений.

Некоторые пациенты, особенно дети и молодые взрослые, с отдаленными метастазами живут в течение нескольких десятилетий, хотя есть сообщения о том, что приблизительно половина этих пациентов умирают в течение 5 лет от постановки диагноза независимо от морфологической формы опухоли. Даже наличие метастазов в легкие совместимо с длительным выживанием. Например, в исследовании Brown A.P. (1984) показано, что более 50% пациентов с изолированными метастазами в легкие были живы и не имели каких-либо проявлений болезни в течение 10 лет, тогда как ни один пациент с метастазами в кости не пережил этот период.

Вероятность выживания наиболее высока среди молодых пациентов с диффузными рентген-негативными метастазами в легкие, выявленными при сцинтиграфии с  $^{131}\text{I}$ . Прогноз значительно хуже у пациентов с большими костными и легочными метастазами, которые не накапливают  $^{131}\text{I}$ .

### Стадия распространенности

Существует несколько различных протоколов определения стадии опухолевого процесса и клинических прогностических стратегий с целью предположения риска смерти пациентов с дифференцированным РЩЖ. По сообщениям многих исследователей, прогноз для группы пациентов моложе 40 лет значительно отличается от такового для группы старше 40 лет. Пациенты моложе 40 лет составляют группу с низким риском смерти и рецидива при РЩЖ, пациенты старше 40 — группу с высоким риском. Nau I.D. с соавт. (1993) проанализировали 20-летнюю выживаемость в группах пациентов с низким и высоким риском при папиллярном РЩЖ с использованием четырех основных протоколов EORTC, TNM, AMES, AGES. Было установлено, что в группе пациентов с низким риском смертность составила около 1%, против 30% в группе высокого риска. В исследовании DeGroot L.J. с соавт. (1994), классифицирующем 269 пациентов с папиллярным раком ЩЖ, было установлено, что некоторые пациенты, относящиеся к группе низкого риска, тем не менее умерли от рака. Исследователи заключают, что ошибочные прогнозы характерны для протоколов с двоичным распределением пациентов на группы низкого и высокого риска (к примеру, TNM протокол).

Американская объединенная комиссия по раку в свое время предложила TNM-классификацию РЩЖ, и сейчас эту схему наиболее широко используют в клинической практике. Отправной точкой в данной схеме служит возрастной критерий — 45 лет. В TNM-классификации в возрастной группе моложе 45 лет дифференцированные опухоли любых размеров определены как I–II стадия (т.е. с благоприятным прогнозом) даже при наличии отдаленных метастазов. Эта позиция была проверена на практике и, по сообщениям некоторых авторов, определение стадийности по классификации TNM не предсказывало высокого числа рецидивов в возрастной группе моложе 20 лет. В 2002 году с существенными изменениями выпущена 6 редакция TNM-классификации РЩЖ (*UICC International Union Against Cancer Sixth Edition 2002*). Кроме того, прогностические протоколы не в состоянии учитывать все возможные варианты папиллярного и фолликулярного РЩЖ, которые могут значительно влиять на прогноз. Все вышеизложенное демонстрирует ограниченную прогностическую ценность TNM-классификации. Вероятно, самая большая польза классификаций и различных протоколов заключается в изучении эпидемиологии РЩЖ и выборе направления для дальнейших проспективных исследований.

Классификации и общепринятые лечебно-диагностические протоколы могут отрицательно влиять на выбор индивидуальной тактики лечения каждого конкретного пациента. В связи с этим исследователи предпочитают в качестве лечения выполнять тотальную тиреоидэктомию, как правило, сопровождаемую терапией радиоактивным йодом, особенно в следующих случаях:

- у пациентов с дифференцированным РЩЖ в стадиях более T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (независимо от возраста пациента);
- при первично-множественных опухолях;
- при аденокарциноме фолликулярного строения любого размера.

Хотя TNM-классификацию используют во многих лечебных учреждениях (к примеру, во многих онкологических центрах США, объединенных в единую рабочую сеть — *National Comprehensive Cancer Network*), некоторые практические рекомендации при выборе тактики лечения ее не учитывают. Это связано с тем, что возрастной критерий, указанный в классификации, оказывается чаще всего достаточно «грубой» двоичной переменной. Вместе с тем стадия распространения опухоли играет доминирующую роль в выборе адекватного лечения. По сообщениям Американской тиреоидологической ассоциации, большинство врачей в США все чаще отказываются от возрастных критериев при выборе тактики лечения каждого конкретного пациента.

## Медуллярный рак щитовидной железы

Бельцевич Д.Г., Фадеев В.В., Ванушко В.Э., Герасименко О.А.

Наследственный и спорадический медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ) — редко встречающееся и сложное для лечения злокачественное новообразование. На сегодняшний день МРЦЖ составляет около 4% всех случаев рака ЩЖ. МРЦЖ, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, составляет 20–25% случаев всех наблюдений этого заболевания. Наследственная форма заболевания, проявляющаяся преимущественно как компонент синдрома МЭН 2 типа (МЭН 2), поражает приблизительно 1 из 30 000 человек. Она характерна как для синдрома МЭН 2А (синдром Сиппла), так и МЭН 2В. Семейная форма МРЦЖ — это вариант синдрома МЭН 2А, при котором во многих поколениях развивается МРЦЖ, но без феохромоцитомы или первичного гиперпаратиреоза.

### Этиология и патогенез

У пациентов вначале развивается первичная С-клеточная гиперплазия (СКГ), которая прогрессирует в минимально инвазивную медуллярную микрокарциному и, в конечном счете, в инвазивный МРЦЖ, определяемый макроскопически.

Вторичная СКГ описана при старении, гиперпаратиреозе, гипергастринемии и при хроническом лимфоцитарном тиреоидите.

Семейная форма СКГ (отличается от первичной СКГ при МРЦЖ и вторичной СКГ) — редкое генетическое заболевание, обладающее гораздо меньшим злокачественным потенциалом, чем СКГ при наследственных формах МРЦЖ. Данные о клиническом значении семейной формы СКГ достаточно противоречивы. Дифференциальная диагностика форм СКГ базируется на генетическом определении мутации *RET*-протоонкогена.

*RET*-ген был впервые обнаружен в 1985 году. В 1987 году на 10-й хромосоме обнаружен генетический дефект, приводящий к синдрому МЭН 2А. В 1993 и в 1994 годах продемонстрировано, что МЭН 2А, семейная форма МРЦЖ и МЭН 2В вызваны герминальной мутацией *RET* (происходит в зародышевых клетках). Мутация приводит к экспрессии патологически измененного сверхактивного *RET*-протеина в тканях, что, в свою очередь, обуславливает появление наследственных синдромов. Интересен тот факт, что мутирует только отцовская аллель гена. *RET*-ген может мутировать и в соматических клетках, однако такие нарушения обычно ограничены С-клетками; такие мутации обнаруживаются в 40–50% случаев МРЦЖ.

В настоящей главе руководства внимание сосредоточено в основном на спорадических вариантах МРЦЖ, семейные формы рассматриваются в соответствующей главе, посвященной синдромам МЭН 2.

### Клиническая картина

Первично выявленный МРЦЖ чаще всего проявляет себя как узловое образование ЩЖ без какой-либо специфической симптоматики. Крайне редко паци-

**енты** предъявляют жалобы на боль, дисфагию и дисфонию. Еще реже появляются симптомы, связанные с нейроэндокринной секрецией МРЩЖ.

Клетки МРЩЖ обладают очень высокой биосинтетической активностью. Кроме кальцитонина С-клетки могут секретировать такие гормоны, как кортикотропин (наиболее часто встречающийся вариант полигормональной продукции), серотонин, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), меланокортicotимулирующий гормон, соматостатин,  $\beta$ -эндорфин, фактор роста нервов, субстанцию Р, простагландины, хромогранин А. При продукции этих гормонов пациентов могут беспокоить соответствующие симптомы, однако эти варианты встречаются достаточно редко и проявляются уже при запущенных формах МРЩЖ. Тем не менее особого внимания и настороженности в отношении МРЩЖ заслуживают случаи, подозрительные в отношении синдрома эктопированной секреции АКТГ. МРЩЖ является вторым по частоте встречаемости источником эктопированной секреции АКТГ после овсяноклеточного рака легких.

Примерно у 25–30% больных распространенными формами МРЩЖ отмечается выраженная диарея. Гипермоторика ЖКТ может проявляться спастическими болями в животе и карциноидоподобными симптомами.

## Диагностика

Лабораторное обследование в предоперационном периоде несет следующие задачи:

- предположить степень метастатического распространения процесса, так как это будет определять объем лучевых методов обследования и может повлиять на хирургическую тактику;
- выявить сопутствующие заболевания (такие как первичный гиперпаратиреоз и/или феохромоцитома при МЭН 2), что также будет влиять на хирургическую тактику и на приоритеты;
- определение носителей мутации гена *RET* у членов семьи для ранней диагностики и лечения.

Несмотря на то что опухолевые клетки при МРЩЖ секретируют большое количество таких веществ, как хромогранин А, амилоид, соматостатин, серотонин, ВИП и другие, кальцитонин остается главным биохимическим маркером, используемым для выявления, стадирования процесса, послеоперационного ведения, оценки прогноза у пациентов с МРЩЖ. Только в очень редких наблюдениях при клинически явном МРЩЖ отсутствует повышение концентрации кальцитонина в крови.

Предоперационное обследование при подозрении на МРЩЖ (если данные ТАБ или концентрация кальцитонина оказываются диагностическими или подозрительными) должно включать определение базальной концентрации сывороточного кальцитонина, канцерэмбрионального антигена (КЭА), кальция (ионизированного или общего), исследование на носительство мутации гена *RET*.

Для исключения феохромоцитомы можно использовать *любой* из следующих методов:

- отрицательный тест на наличие *RET*-мутации и отсутствие данных в семейном анамнезе;
- нормальное содержание свободного метанефрина и норметанефрина в плазме крови или в суточной моче;

- отсутствие патологических изменений по данным компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) надпочечников.

Основным методом выявления опухоли ЩЖ и увеличенных шейных лимфатических узлов остается УЗИ. МРЩЖ при УЗИ выглядит как гипоехогенный участок неоднородной структуры с нечеткими контурами, с мелкими точечными гиперэхогенными зонами. Узел при размере более 0,5 см, как правило, имеет повышенную васкуляризацию при цветном доплеровском картировании по скорости кровотока. Высказать подозрение о метастатическом поражении лимфатических узлов можно на основании увеличения их размеров, закругленной формы, неоднородности внутренней структуры. Однако ультразвуковые критерии поражения лимфатических узлов не специфичны. Основным методом, позволяющим верифицировать диагноз, считают прицельную ТПБ узла ЩЖ и измененных лимфатических узлов под ультразвуковым контролем.

Данные обзорной рентгенографии шеи, КТ и МРТ могут помочь заподозрить МРЩЖ. Как первичная, так и метастатическая опухоль имеет тенденцию к развитию кальцинатов. К сожалению, выявление подобной опухоли с кальцинатами — неблагоприятный прогностический фактор. При метастазировании в средостение можно определить дополнительные объемные образования в переднем средостении и его расширение.

#### Методы определения концентрации кальцитонина

Точное определение концентрации кальцитонина в крови играет большую роль в долговременном наблюдении пациентов с МРЩЖ. В течение последних десятилетий коммерческие методы определения концентрации кальцитонина были значительно усовершенствованы. С началом использования хемилюминесцентного иммунометрического анализа для определения концентрации кальцитонина достигнута высокая специфичность в отношении мономера кальцитонина. Перекрестные реакции или изменения результатов сведены к минимуму, но все же возможны ввиду некоторых причин:

- СКГ;
- аутоиммунный тиреоидит;
- почечная недостаточность;
- перекрестная реакция с прокальцитонином (инфекционный процесс, сепсис);
- большая концентрация родственных пептидов;
- гиперпаратиреоз;
- беременность или лактация;
- гипербилирубинемия;
- гемолиз;
- гиперлипидемия;
- мастоцитоз.

Повышение концентрации кальцитонина выше верхней границы в этих случаях часто происходит лишь в несколько раз, но иногда бывает более чем десятикратным. Занижение истинной концентрации кальцитонина возможно у здоровых людей с гипергастринемией. Такой hook-эффект редко встречается при использовании современных двушаговых двухсторонних моноклональных методов, однако необходимо иметь в виду возможность ложного занижения концентрации кальцитонина у пациентов с распространенным заболеванием.

**ем.** Известно, что гетерофильные антитела могут вызвать ложное повышение (иногда ложное понижение) концентрации кальцитонина в крови. Доказано, что нейроэндокринные опухоли внетиреоидной локализации секретируют кальцитонин, включая опухоли верхних отделов пищеварительного тракта, поджелудочной железы, инсулиному, глюкагоному, ВИП-ому, карциноид, опухоли простаты, мелкоклеточный рак легких и крупноклеточный рак легких с нейроэндокринной дифференцировкой. Дифференциальная диагностика может быть проведена по двум признакам — данные опухоли в типичных случаях не увеличивают секрецию кальцитонина в ответ на стимуляцию, а также секретируют меньшее количество кальцитонина на грамм ткани, чем при МРЦЖ.

Референсные значения концентрации кальцитонина варьируют в зависимости от пола: норма выше у мужчин (возможно, ввиду большего количества С-клеток). Была также отмечена незначительная корреляция между концентрацией кальцитонина и возрастом, индексом массы тела и курением. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что у детей концентрация кальцитонина зависит от возраста. При наличии неизменной ЦЖ концентрацию кальцитонина следует интерпретировать в пределах референсных значений для взрослых (с учетом пола).

Для лиц с подозрением на МРЦЖ определение базальной концентрации кальцитонина должно быть обязательной процедурой. Определение концентрации кальцитонина на фоне стимуляции в настоящий момент ограничено наблюдениями с сомнительными результатами определения базальной концентрации кальцитонина (у женщин до 50 пг/мл, у мужчин — до 100 пг/мл) для дифференциальной диагностики с симптоматической СКГ. Наиболее простую стимуляционную пробу выполняют путем внутривенного введения кальция глюконата (15 мг/кг болюсно, с определением концентрации кальцитонина на 5-й и 10-й мин после введения). Пептид пентагастрин является более мощным стимулятором секреции кальцитонина клетками МРЦЖ. После однократного введения пентагастрина (0,8 мкг/кг массы тела) пик концентрации кальцитонина отмечается уже через 1–3 мин по сравнению с 5–30 мин (по различным данным) после введения кальция глюконата. Более эффективным считают стимуляцию выброса кальцитонина одновременной инфузией пентагастрина и ионов кальция (0,5 и 2 мг/кг, соответственно).

Генетическое исследование на наличие мутации *RET*-гена показано всем больным МРЦЖ, всем лицам с семейной предрасположенностью к МЭН 2 и пациентам с феохромоцитомой (даже при отсутствии данных о семейной форме заболевания и при отсутствии клинических и биохимических проявлений МРЦЖ). Экономическая эффективность такого скрининга доказана в авторитетных исследованиях (подробнее в главе, посвященной синдрому МЭН 2).

## Лечение

Метод выбора для лечения МРЦЖ — оперативное вмешательство. Алгоритм первичной диагностики и лечения МРЦЖ на преклинической стадии представлен на *рис. 1.2*. Алгоритм первичной диагностики и лечения в клинически выраженных случаях — на *рис. 1.3*.

При выборе хирургической тактики и объема оперативного вмешательства необходимо учитывать много факторов. В свете последних данных, накопленных в ходе межклинических исследований и при анализе данных националь-

ных регистров больных с синдромами МЭН — представления о хирургической тактике в отношении различных по клинической агрессивности форм МРЦЖ значительно изменились. Было установлено, что клиническая агрессивность проявлений МРЦЖ имеет четкую связь с генетическими изменениями, вызвавшими заболевание.

При герминальных мутациях, обусловивших МРЦЖ в рамках МЭН, существует четкая взаимосвязь между конкретной мутацией и степенью агрессивности МРЦЖ. Эти данные приведены в *табл. 6.2* соответствующей главы, посвященной синдрому МЭН 2. Знание точки мутации определяет лечебную тактику в самом различном диапазоне: от профилактической тиреоидэктомии в первые месяцы жизни при наиболее агрессивных формах до циторедуктивного варианта лечения и динамического наблюдения при мягких формах болезни.

При спорадических формах МРЦЖ в 60–70% наблюдений могут быть выявлены соматические внутриопухолевые мутации, которые, по своей сути, относятся к таким же прогностическим факторам агрессивности заболевания, что и при герминальных мутациях. В спорадических случаях МРЦЖ, при отсутствии данных о характере соматической мутации, определенным прогностическим фактором может служить информация о времени манифестации заболевания в сочетании с его распространенностью. Так, при I–II стадиях МРЦЖ у пациента старше 50 лет прогноз, как правило, благоприятный. В то же время у более молодого больного (манифестация в возрасте <30 лет) независимо от стадии заболевания добиться полного излечения достаточно сложно.

## Объем операции

МРЦЖ характеризуется высоким риском метастазирования в лимфатические узлы, в связи с чем в предоперационном периоде крайне важно провести тщательный поиск метастазов с помощью УЗИ или КТ шеи. Также важно интраоперационное обнаружение метастазов в лимфатических узлах, так как повторное оперативное вмешательство на центральном лимфоколлекторе шеи сопряжено с высоким риском развития осложнений. Учитывая эти данные, при манифестных формах МРЦЖ без диагностированного поражения лимфатических узлов большинство авторов в первичный объем операции рекомендуют включать тотальную тиреоидэктомию и профилактическое удаление центральной клетчатки шеи.

Значительно уменьшился энтузиазм по поводу профилактических боковых лимфодиссекций у пациентов с метастазами в лимфатические узлы или с большими первичными опухолями. Это связано с отсутствием ремиссии по данным лабораторных исследований у большого числа этих больных. Так, по данным ряда статей, подтвержденная лабораторными исследованиями ремиссия (базальная и стимулированная концентрация кальцитонина в крови <10 пг/мл) наступает у 50% больных при концентрации кальцитонина в крови на дооперационном этапе более 300 пг/мл и при размере первичной опухоли более 10 мм. Среди всех больных, подвергшихся расширенным вмешательствам и не имевших данных об отдаленном распространении патологического процесса (по данным топической диагностики), у 38% не происходило излечение (судя по концентрации кальцитонина). Из всех пациентов с размерами узла более 4 см и базальной или стимулированной концентрацией кальцитонина >3000 пг/мл на дооперационном этапе только у 10% концентрация кальцитонина достигала

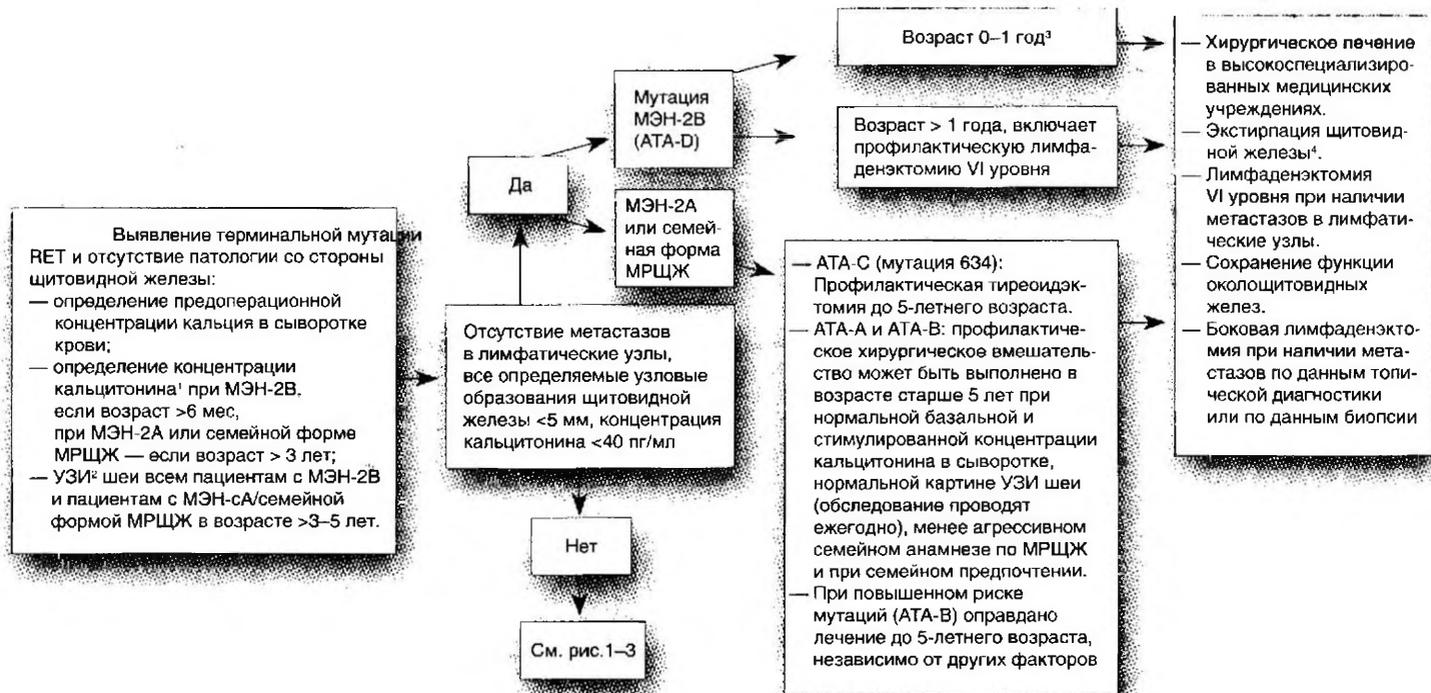


Рис. 1.2. Алгоритм первичной диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы на преклинической стадии.

**Примечание:**

<sup>1</sup> Лечение гиперпаратиреоза: тотальная паратиреоидэктомия и гетеротопическая аутопересадка, или субтотальная паратиреоидэктомия. Оправдана криоконсервация. Скрининг на наличие феохромоцитомы следует проводить с 8-летнего возраста для пациентов с МЭН 2В и мутацией *RET* в 634-м и 630-м кодонах, при остальных мутациях *RET* — с 20-летнего возраста.

<sup>2</sup> УЗИ шеи включает в себя верхнее средостение, центральный и боковые шейные отделы.

<sup>3</sup> Недостаточно данных для рекомендации профилактической лимфаденэктомии VI уровня.

<sup>4</sup> Рекомендуют выполнять аутопересадку резецированных или деваскуляризированных околощитовидных желез в шейную зону у пациентов негативных по мутации *RET*, при МЭН 2В, семейной форме МРЩЖ, тогда как при МЭН 2А железы должны быть перемещены в гетеротопную позицию.

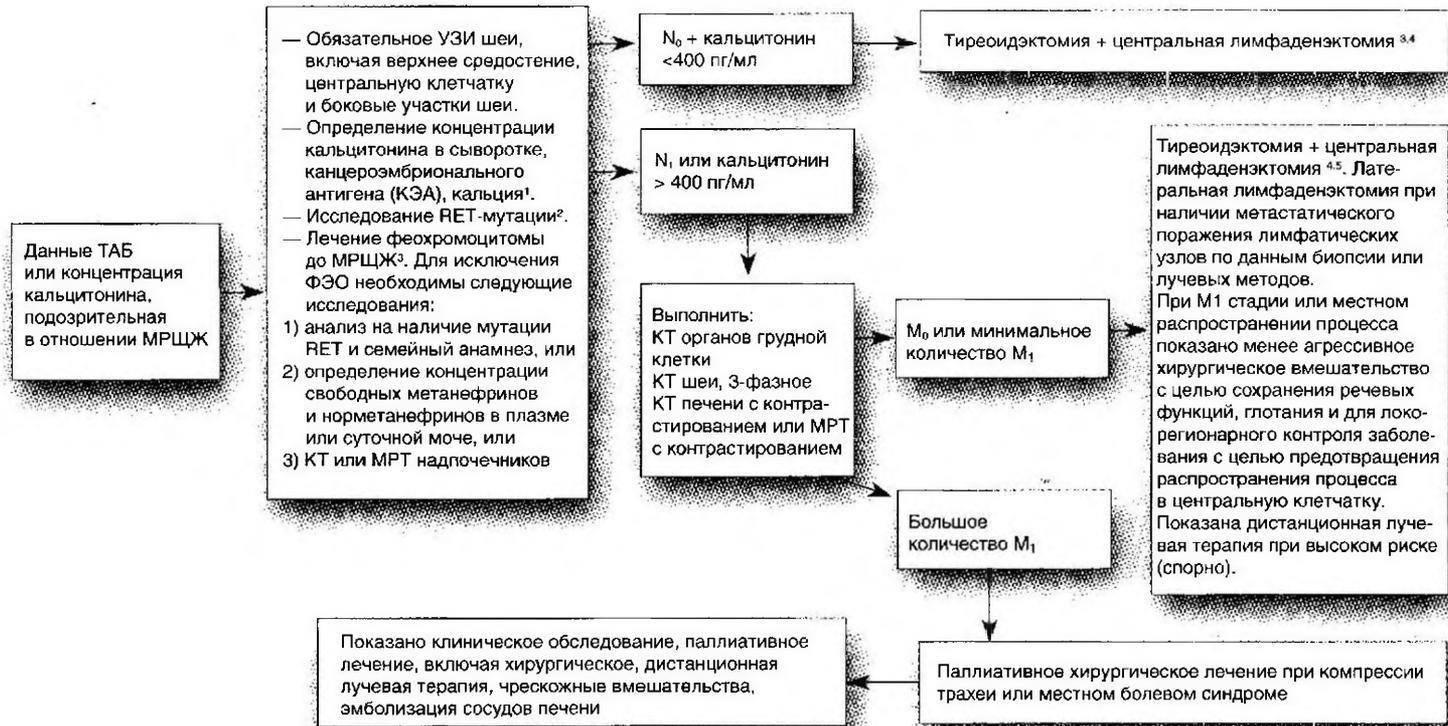


Рис. 1.3. Алгоритм первичной диагностики и лечения в клинически выраженных случаях.

**Примечание:**

<sup>1</sup> Лечение гиперпаратиреоза: тотальная паратиреоидэктомия с гетеротопной аутотрансплантацией, или субтотальная паратиреоидэктомия. Показано криоконсервация.

<sup>2</sup> Оптимально выполнять вместе с генетическим консультированием в предоперационном периоде.

<sup>3</sup> Предоперационный скрининг феохромоцитомы следует проводить начиная с 8-летнего возраста у пациентов с МЭН 2В и мутациями RET в 634-м и 630-м кодонах; с 20-летнего возраста при мутациях в остальных кодонах RET.

<sup>4</sup> Удаленные или деваскуляризованные околощитовидные железы должны быть пересажены в область шеи при отсутствии мутации RET, при МЭН 2В и семейной форме МРЩЖ, тогда как у пациентов с МЭН 2А железы должны быть пересажены в иную зону.

<sup>5</sup> Показана лучевая терапия при стадии T4 для предотвращения местного рецидива.

нормальных значений после хирургического вмешательства (чаще снижается базальная, а не стимулированная концентрация кальцитонина). Кроме того, необходимо принимать во внимание, что боковая лимфодиссекция ассоциирована с долгосрочными косметическими и функциональными последствиями. Таким образом, боковую лимфодиссекцию (уровни IIА, III, IV, V) целесообразно выполнять только пациентам с дооперационными данными о метастазах в боковых треугольниках.

При наличии отдаленных метастазов хирургическое лечение местного (шейного) процесса проводят с иными целями. Отдаленные метастазы в большинстве случаев поражают кости, костный мозг, печень и легкие. Метастатическое поражение головного мозга и кожных покровов встречается реже и ассоциировано с высокой смертностью в течение первого года после операции. Метастазы в печень часто имеют сходство с печеночными гемангиомами с кальцификацией. При концентрации кальцитонина на предоперационном этапе менее 250 пг/мл, топическое определение отдаленных метастазов маловероятно. По имеющимся данным, выявление отдаленных метастазов возможно в тех случаях, когда базальная концентрация кальцитонина на дооперационном этапе превышает 400 пг/мл и размер первичной опухоли более 12 мм. При первичном хирургическом лечении риск выявления отдаленных метастазов выше 50%, если базальная концентрация кальцитонина выше 15 000 пг/мл и размер первичной опухоли более 5 см. Если базальная концентрация кальцитонина на предоперационном этапе более 100 000 пг/мл и размер первичной опухоли превышает 6 см, отдаленные метастазы обнаруживают практически в 100% случаев. Суммарный риск развития отдаленных метастазов одинаков при спорадической и семейной форме МРЦЖ.

К наиболее чувствительным методам обнаружения метастазов в области шеи относятся УЗИ и КТ с контрастированием. КТ также относится к наиболее чувствительным методам лучевой диагностики метастатического поражения легких и лимфатических узлов средостения. Для обнаружения метастазов в печени наиболее чувствительным методом считают МРТ с контрастированием. Аксиальное МРТ и сцинтиграфия костей — взаимодополняющие исследования, наиболее чувствительные в отношении диагностики метастатического поражения костей. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтор-дезоксиглюкозой (ФДГ) — менее чувствительный метод исследования.

При обширном местном или отдаленном метастатическом распространении процесса желательна менее агрессивная хирургическая тактика — операцию выполняют с целью локального ограничения процесса с сохранением речи, глотания и функции околощитовидных желез.

У пациентов с большим количеством отдаленных метастазов паллиативное хирургическое лечение необходимо проводить в случае болевого синдрома или компрессии трахеи. С другой стороны, при большем объеме экстрацервикального поражения, возможно лишь наблюдение патологического процесса в области шеи с отсрочкой хирургического вмешательства.

Хирургическое лечение метастатического поражения средостения можно обсуждать в редких случаях: при развитии синдрома механической компрессии, необходимости циторедукции при угрожающих жизни проявлениях гормональной активности. Рассматривается возможность стентирования трахеи и бронхов, а также фотодинамическая терапия.

Печень наиболее часто поражается отдаленными метастазами при МРЦЖ. При одиночном метастазе или небольшом числе метастазов возможно хирургическое лечение. Тем не менее метастазы в печени, в большинстве случаев, множественные и диссеминированные, в связи с чем наиболее подходящим методом лечения оказывается химиоэмболизация или системная химиотерапия.

Паллиативное хирургическое лечение показано в следующих ситуациях:

- обнаружены метастазы МРЦЖ в области шеи, сопровождающиеся болевым синдромом, резистентные к медикаментозной терапии, и их удаление может уменьшить выраженность боли;
- метастазы механически сдавливают спинной мозг или пищевод и дыхательные пути;
- присутствует диарейный синдром — в этом случае хирургическое уменьшение объема опухоли также приведет к улучшению состояния.

## Нехирургические методы лечения

### Химиотерапия

Рутинное использование *цитотоксической химиотерапии* у пациентов с МРЦЖ не оправдано. Это лечение можно применять только в случае быстрого прогрессирования заболевания, которое не поддается паллиативному лечению. Клинические исследования по применению химиотерапии у пациентов с персистирующим или рецидивирующим МРЦЖ показали небольшую ее эффективность (лучшие результаты — достижение частичной ремиссии у 10–20% пациентов). Наиболее эффективными химиопрепаратами в отношении МРЦЖ признаны дакарбазин, фторурацил и доксорубицин. Проводятся клинические исследования по применению ингибиторов *RET*-киназы и *m-TOR*-киназы.

### Лучевая терапия

Эффективность *дистанционной лучевой терапии* области шеи на данный момент оценена недостаточно и исследована только в некоторых ретроспективных исследованиях. При проведении дистанционной лучевой терапии маловероятно достижение нормальной концентрации кальцитонина в крови. Таким образом, значение дистанционной лучевой терапии в лечении МРЦЖ остается спорным, хотя опубликованы некоторые данные о том, что она способствует замедлению местного распространения патологического процесса у пациентов из группы высокого риска. Тем не менее положительное влияние на общую выживаемость не установлено.

Дистанционную лучевую терапию нельзя использовать вместо хирургического лечения при наличии опухолевого очага в области шеи, который может быть удален оперативно без значительного риска. Метод можно использовать у пациентов, которым выполнено неполное хирургическое удаление опухоли.

### Минимально инвазивные вмешательства

Чрескожные минимально инвазивные методы воздействия показаны для лечения метастатического поражения костей, сопровождающегося болевым синдромом. Целесообразно применять эти методы тем пациентам, у которых

оказались неэффективны или невозможны хирургическое лечение или лучевая терапия.

### Фармакотерапия

Имеющиеся данные не позволяют дать рекомендаций за или против применения бисфосфонатов при МРЦЖ с костным метастазированием.

### Радиотерапия

В настоящий момент оценивают эффективность лечения МРЦЖ радиотаргетной терапией — путем введения радионуклидов  $Y^{90}$  и  $Lu^{177}$ . Метод основан на целенаправленной доставке радиофармпрепарата к соматостатиновым рецепторам опухоли, если подтверждено, что опухолевые клетки их экспрессируют (при скинтиграфии с  $In^{111}$ -октреосканом).

Предполагали, что радиоактивный йод, захватываясь фолликулярными тиреоцитами, может оказать циторедуктивное воздействие на резидуальные клетки МРЦЖ. Однако недавние исследования этого не подтверждают.

### Лечение пациентов с гормонально-активными метастазами

Наиболее часто гормональная активность МРЦЖ проявляется диареей, карциноидным синдромом и гиперкортицизмом [последний вызван эктопической продукцией кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) или адренкортикотропного гормона (АКТГ)]. МРЦЖ в 2–6% случаев оказывается причиной развития синдрома эктопированной продукции АКТГ или КРГ. Реже встречаются эктопированная продукция паратиреоидного гормона, инсулина и глюкагона.

Диарейный синдром чаще всего развивается при значительно распространенном заболевании, особенно при метастатическом поражении печени. Диарея может быть следствием гиперсекреции ВИП или повышения активности гастроинтестинальной моторики. Для лечения этих симптомов предпочтительно назначать препараты, угнетающие моторику (лоперамид). Также можно использовать аналоги соматостатина и циторедуктивное лечение. При проявлениях карциноидного синдрома аналоги соматостатина считают препаратами выбора.

Несмотря на то что у пациентов с МРЦЖ и синдромом Кушинга, как правило, плохой прогноз, его лечение необходимо проводить даже в условиях распространенного метастазирования МРЦЖ, поскольку гиперкортицизм может в значительной степени определять тяжесть состояния пациента. Для лечения используют комплексный подход, однако, по мнению большинства экспертов, наиболее приемлемым методом остается двусторонняя адреналэктомия. Даже при нивелировании симптоматики гиперкортицизма в результате максимальной хирургической абляции на шее, рецидив гиперкортицизма практически неизбежен в результате продукции АКТГ метастазами МРЦЖ. В связи с этим тотальную адреналэктомию в плановом порядке выполнять необходимо.

### Наблюдение

Пациентов с МРЦЖ наблюдают в течение длительного времени с целью:

- контроля за развитием местного процесса;

- уменьшения степени выраженности симптомов, связанных с избыточной секрецией гормонов опухолевыми клетками (таких, как диарейный синдром или синдром Кушинга);
- уменьшения степени выраженности симптомов, вызванных отдаленными метастазами (болевого синдрома);
- контроля за появлением синдрома компрессии жизненно важных органов отдаленными метастазами, угрожающего бронхиальной обструкцией опухолевыми массами, переломами и сдавлением спинного мозга.

Метастазы часто обнаруживают при небольшом размере первичного очага. Решение о вмешательстве необходимо принимать с учетом риска обычного медленного прогрессирования болезни, сочетающегося с большей продолжительностью жизни и хорошим ее качеством с одной стороны, и ограниченной эффективностью потенциально небезопасных, доступных в данный момент местных и системных методов лечения — с другой.

Для долговременного наблюдения пациентов с МРЩЖ необходимо определять такие биохимические маркеры, как концентрация кальцитонина и КЭА, так как они достоверно отражают наличие и распространенность заболевания у большинства пациентов. Содержание этих маркеров максимально снижается, как правило, через несколько месяцев после хирургического лечения (через 2–3 мес), хотя есть данные о более долгих временных промежутках.

Неопределяемая базальная и стимулированная концентрация кальцитонина у пациента свидетельствует о биохимической ремиссии заболевания, при этом сохраняется достаточно низкая вероятность (около 3%) рецидива в течение долговременного наблюдения. При повышении концентрации кальцитонина до определяемого значения только после стимуляции, вероятность персистенции заболевания крайне низка. По данным ряда исследований, биохимическая ремиссия в большей степени зависит от стадии заболевания, чем от агрессивности хирургического лечения. При нормальной базальной концентрации кальцитонина, достигнутой после хирургического вмешательства, 10-летняя выживаемость достигает 97,7%. *Роль теста со стимуляцией секреции кальцитонина в последние годы снижается в связи с улучшением чувствительности метода определения его базальной концентрации.* В настоящее время при изолированном повышении концентрации кальцитонина после стимуляции объем персистенции заболевания настолько невелик, что вряд ли может быть обнаружен методами топической диагностики. Преимущества лечебных мероприятий при таких формах болезни сомнительны.

Невысокой, но определяемой базальной концентрацией кальцитонина после хирургического лечения считают  $<150$  пг/мл. Такое значение может быть ассоциировано, как правило, только с местно-распространенным процессом. Отдаленные метастазы в данной ситуации также возможны, однако при такой концентрации кальцитонина они обычно небольшого размера или в незначительном количестве и, как правило, трудно определяемы. Выявление патологического очага следует начинать с тщательного УЗИ шеи. При выявлении подозрительных лимфатических узлов необходимо выполнить ТАБ для подтверждения диагноза. Другие лучевые методы включают КТ шеи и органов грудной клетки, 3-фазное КТ печени с контрастным усилением и МРТ с контрастным усилением, УЗИ печени, сцинтиграфию костей скелета, МРТ костей позвоночника и таза,

ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -дигидроксифенилаланином, ФДГ ПЭТ. Чувствительность этих методов варьирует в пределах 50–80%.

Хирургическое лечение регионарного рецидива заболевания или персистирующего МРЩЖ без отдаленных метастазов или с минимальным числом таковых должно включать (при наличии патологических очагов в этих зонах по данным биопсии или лучевых методов) удаление центральной (VI уровень) и боковой (уровни IIА, III, IV, V) клетчатки области шеи.

*При отсутствии верифицированной опухолевой ткани, несмотря на определяемую концентрацию кальцитонина, показано наблюдение.* Ранее предлагали в данном случае проводить эмпирическое хирургическое вмешательство с удалением всех лимфатических узлов шеи и средостения, однако результаты оказались неудовлетворительными.

Достоверно повышенной базальной концентрацией кальцитонина после хирургического лечения считают значение  $>150$  пг/мл. Принято, что чем выше концентрация кальцитонина, тем больше у пациента вероятность существования отдаленных метастазов.

Принципы послеоперационного лечения для пациентов с высокой концентрацией кальцитонина значительно не отличаются от начальной (дооперационной) терапии (рис. 1.4 и 1.5).

Тем не менее пациенты с высокой концентрацией кальцитонина в крови после операции требуют контроля за появлением местного рецидива и, часто, паллиативного лечения отдаленных метастазов. К сожалению, предлагаемые химиотерапевтические протоколы имеют ограниченную ценность, ремиссия достигается не более чем в 30% наблюдений и, как правило, на короткое время. Лишь в нескольких протоколах сообщают о стабилизации заболевания. У многих больных с МРЩЖ местные рецидивы достаточно малы ( $<1$  см) и протекают бессимптомно, при этом и отдаленные метастазы также оказываются бессимптомными и стабильными. Выгода хирургического вмешательства для этих больных неясна, поэтому их можно оставлять под наблюдением. Современные методы топической диагностики все чаще идентифицируют мелкие метастазы, которые стимулируют хирургов на проведение расширенных вмешательств. Многие хирурги произвольно считают, что размер метастатического лимфатического узла в 1 см можно расценивать как показание к повторной операции. Чрескожную инъекцию этанола при местном рецидиве МРЩЖ использовали только в одном исследовании, результаты такой тактики были положительными. Применение аналогов соматостатина и интерферона не продемонстрировало убедительных доказательств стабилизации или регресса опухоли.

#### Биохимические критерии агрессивности персистирующей опухоли

При динамическом наблюдении больных после тиреоидэктомии с двусторонней лимфодиссекцией было показано, что если после операции базальная концентрация кальцитонина увеличивается вдвое и больше за менее чем 6 мес, 5- и 10-летняя выживаемость составляет 25 и 8% соответственно; если от 6 мес до 2 лет — 92 и 37%, если это происходит за более чем 2 года — достигает 100%. Стадирование по TNM коррелирует с показателями выживаемости, однако время удвоения базальной концентрации кальцитонина в послеоперационном периоде оказалось самым надежным и независимым прогностическим показа-

телем выживания. По некоторым данным, оценка *времени удвоения базальной концентрации кальцитонина и КЭА* — еще более точный прогностический показатель. Таким образом, следует совместно определять показатель и времени удвоения базальной концентрации кальцитонина и КЭА. Калькулятор времени удвоения концентрации маркеров МРЦЖ доступен на вебсайте ATA (<http://www.thyroid.org>).

При асимптоматическом течении заболевания с низким уровнем метастазирования, медленным прогрессированием по данным лучевых методов или со сроком удвоения базальной концентрации кальцитонина и КЭА <2 лет не показано проведение агрессивных методов лечения.

У пациентов после оперативного лечения с определяемой базальной концентрацией кальцитонина и в отсутствии опухолевых очагов по данным лучевых методов топической диагностики необходимо исследовать базальную концентрацию кальцитонина и КЭА каждые 6 мес для определения времени их удвоения. Затем необходимо осуществлять постоянное наблюдение за динамикой опухолевых маркеров и физикальное обследование пациентов с интервалами в одну четверть минимального времени удвоения или ежегодно (например, при минимальном времени удвоения, равном 24 мес, обследование следует проводить через каждые 6 мес).

Долговременное наблюдение пациентов с МРЦЖ, у которых достигнута полная биохимическая ремиссия, должно включать ежегодную оценку концентрации сывороточного кальцитонина (*рис. 1.6*).

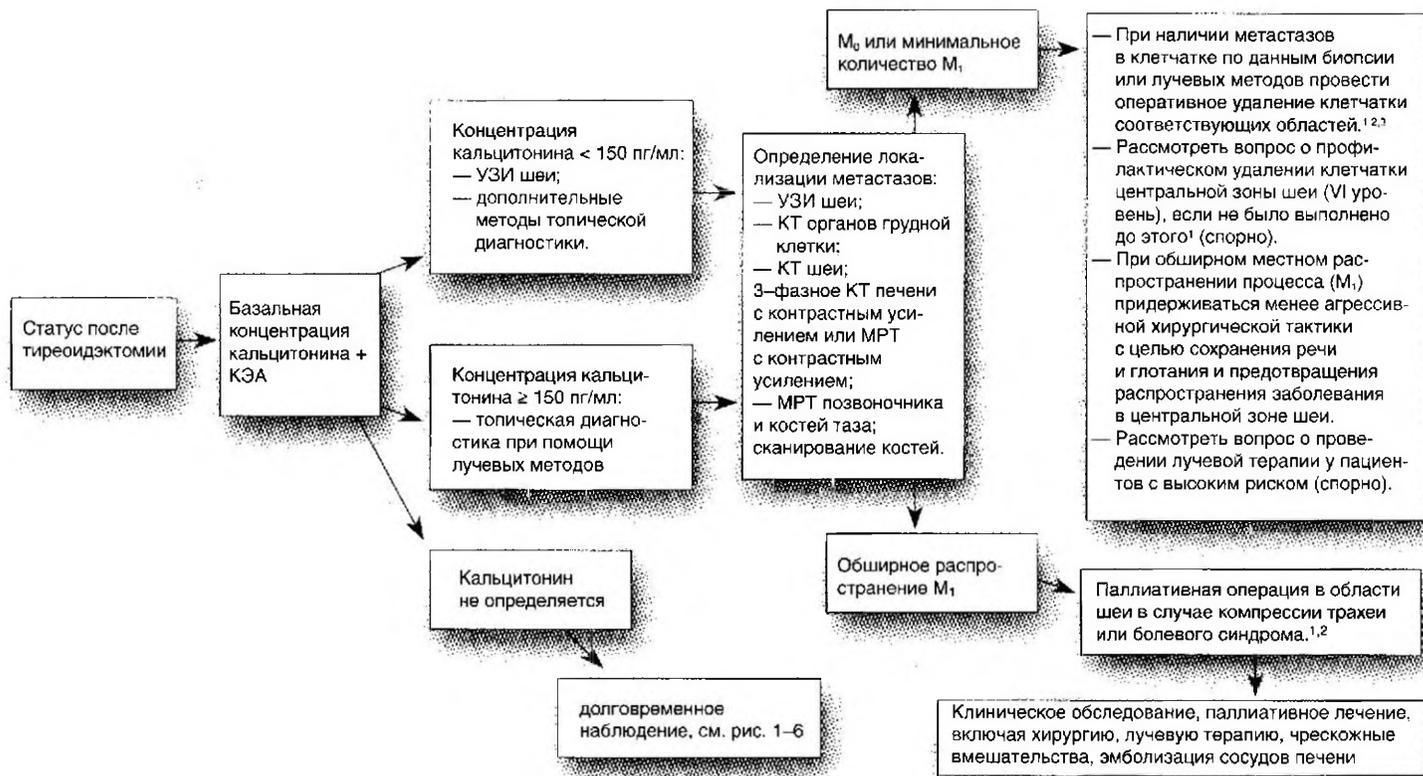


Рис. 1.4. Начальное обследование и лечение пациентов после хирургического вмешательства.

**Примечание:**

<sup>1</sup> При МЭН 2В и при семейной форме МРЩЖ резецированные или обескровленные околотитовидные железы необходимо подсадить в область шеи у пациентов, негативных по мутации RET, тогда как при МЭН 2А железы должны быть пересажены в другую зону.

<sup>2</sup> Показана лучевая терапия при стадии T4 для предотвращения местного рецидива заболевания.

<sup>3</sup> При наличии локального опухолевого очага <1 см, не опасного клинически, можно оставить пациента под наблюдением.

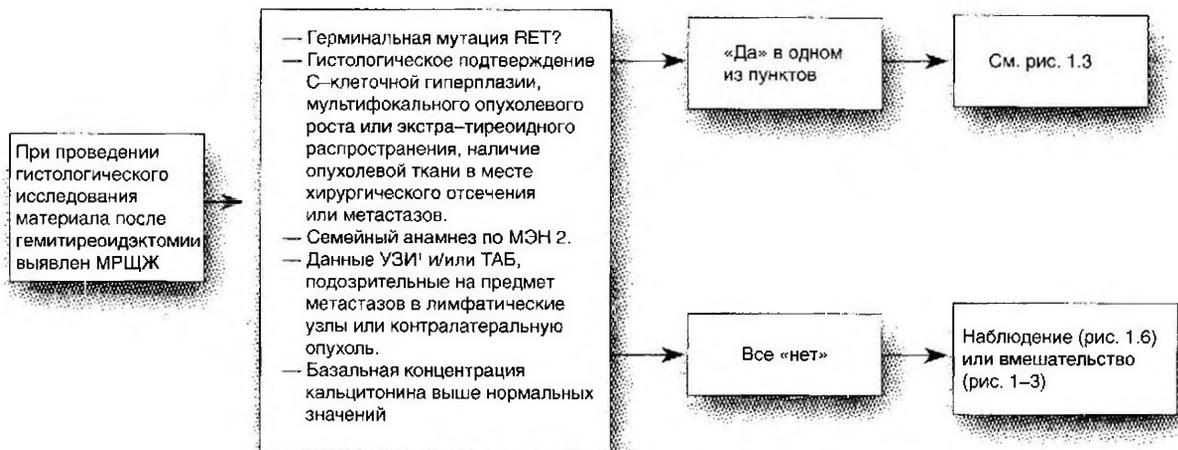


Рис. 1.5. Ведение пациентов с медуллярным раком щитовидной железы после гемитиреоидэктомии.

Примечание:

<sup>1</sup> УЗИ шеи включает в себя исследование верхнего средостения, центральной и боковой клетчатки шеи.

# Болезнь Грейвса

Ванушко В.Э., Фадеев В.В.

## Эпидемиология

Болезнь Грейвса (болезнь Базедова, диффузный токсический зоб) — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ, клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия). Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не обязательно для постановки диагноза. В большинстве случаев, наибольшее клиническое значение при болезни Грейвса (БГ) имеет поражение ЩЖ. Заболевание впервые описали Роберт Джеймс Грейвс в 1835 году в Дублине (Ирландия), а в 1840 году немецкий врач Карл Адольф фон Базедов в Мерзебурге (Германия) («Мерзебургская триада Базедова» — экзофтальм, тахикардия, зоб).

В США и Англии заболеваемость БГ варьирует от 30 до 200 случаев на 100 000 населения в год. Женщины заболевают БГ в 10–20 раз чаще. В регионах с нормальным йодным обеспечением БГ — наиболее частая причина стойкого тиреотоксикоза, а в йододефицитных регионах в этиологической структуре токсического зоба БГ конкурирует с функциональной автономией ЩЖ (узловой и многоузловой токсический зоб). Как свидетельствует опыт Эндокринологического научного центра РАМН, БГ составляет одну из основных причин обращаемости населения за эндокринологической помощью. Диффузный токсический зоб составляет до 80% всех случаев гиперфункции ЩЖ и наиболее часто встречается в возрасте до 40 лет.

В России в качестве синонима термина болезнь Грейвса (болезнь Базедова) традиционно используется термин диффузный токсический зоб, который не лишен ряда существенных недостатков. Во-первых, он характеризует лишь макроскопическое (*диффузный зоб*) и функциональное (*токсический*) изменение ЩЖ, которое обязательно для БГ. С одной стороны, увеличения железы может не быть, с другой — он может быть не диффузным. Кроме того, диффузное увеличение ЩЖ в сочетании с тиреотоксикозом может иметь место при других заболеваниях, в частности при так называемой диффузной функциональной автономии. Использование более широкого термина «болезнь» (а не просто токсический зоб) применительно к обсуждаемому заболеванию, скорее всего, более оправдано, поскольку он в большей мере подчеркивает системность аутоиммунного процесса. Кроме того, во всем мире традиционно наиболее часто используют (и, следовательно, он более узнаваем) именно термин БГ, а в немецкоговорящих странах — болезнь Базедова.

## Этиология

К настоящему времени стало практически очевидно, что последний этап патогенеза БГ заключается в выработке тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов (ТСИ), которые связываются с рецептором ТТГ (рТТГ) и активируют его.

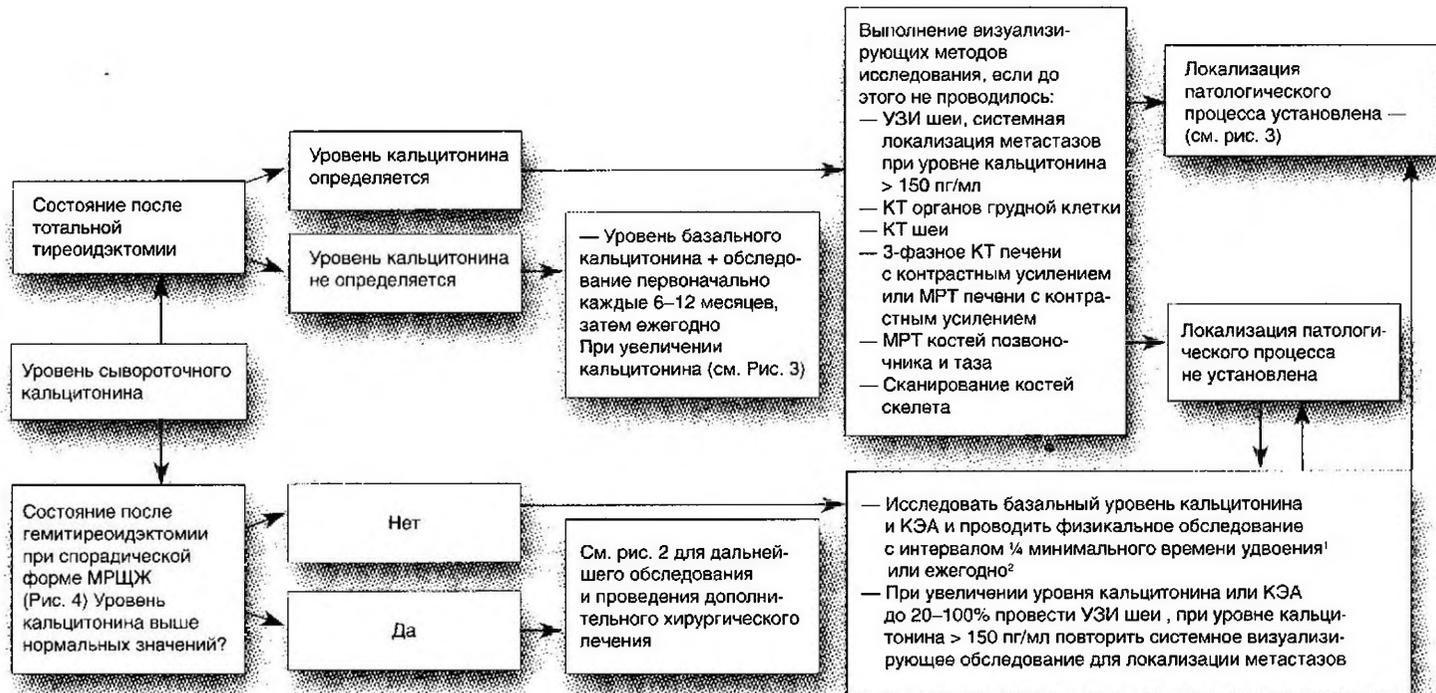


Рис. 1.6. Долговременное наблюдение пациентов с медулярным раком щитовидной железы.

**Примечание:**

<sup>1</sup> Время удвоения может быть установлено или подсчитано при помощи калькулятора (на сайте [www.thyroid.org](http://www.thyroid.org)).

<sup>2</sup> Пациенты с мутацией RET, ассоциированной с феохромоцитомой или ПГПТ, должны обследоваться ежегодно начиная с 8-летнего возраста при МЭН 2В и мутации RET в 634-м и 630-м кодонах, и с 20-летнего возраста при носительстве остальных мутаций RET при МЭН 2А, тогда как при ассоциации только с семейной формой МРЩЖ обследование должно проводиться по крайней мере периодически.

Многие иммунологические аспекты БГ сходны с таковыми при классическом аутоиммунном тиреоидите (аутоиммунном гипотиреозе) и эти заболевания в ряде случаев встречаются в одной и той же семье. При этом факторы, которые обуславливают развитие различных вариантов аутоиммунного заболевания ЩЖ у лиц со сходной генетической предрасположенностью, до настоящего времени остаются неизвестными.

## Генетические факторы

Конкордантность у однояйцевых близнецов по БГ составляет 20–30%, при этом роль генетической предрасположенности в ее патогенезе, по сравнению с факторами окружающей среды, достигает 80%. Риск развития заболевания для сиблингов составляет порядка 5–10%, при этом для HLA-идентичных сиблингов — только 7%, что значительно меньше, чем для однояйцевых близнецов и свидетельствует о том, что гены комплекса HLA вносят весьма умеренный вклад в генетическую предрасположенность к БГ. Многие исследования выявили ассоциацию БГ с HLA DR3 у лиц европеоидной расы и различные ассоциации других аллелей HLA для других этнических групп.

Вторым и, на сегодняшний день, последним геном, полиморфизм которого ассоциирован с БГ, является *CTLA-4*, кодирующий ключевую регуляторную молекулу на поверхности Т-лимфоцитов, функция которой состоит в завершении иммунного ответа. У мышей, лишенных гена *CTLA-4*, развивается лимфопролиферативное заболевание и ряд сдвигов в иммунной системе, свидетельствующих о важности этого гена для иммунной толерантности. Тем не менее ассоциация аллелей *CTLA-4* с БГ еще меньше, чем для HLA и несколько отлична, чем при других органоспецифических аутоиммунных заболеваниях.

К настоящему времени описано много потенциальных локусов предрасположенности к БГ: они локализованы на хромосомах 14q31, 18q21, 20q11, Xp11 и Xq21. Международный консорциум по генетике заболеваний ЩЖ, который к настоящему времени заканчивает анализ более чем 700 пар сиблингов с аутоиммунными тиреопатиями, не подтвердил значимость связи ни одного из описанных ранее локусов с развитием БГ. В связи с этим остается сделать заключение о том, что генетическая предрасположенность действительно играет большое значение в развитии БГ, но речь при этом идет о множественном наследовании, при котором каждый фактор оказывает незначительный вклад в общую сумму, в связи с чем его крайне трудно идентифицировать. Нам известны наиболее значимые по сегодняшним представлениям локусы (HLA-DR и *CTLA-4*), но ни один из них не может объяснить патогенез поражения ЩЖ.

## Факторы окружающей среды

Пациенты с БГ на стрессовые события в жизни, случившиеся в течение последнего года, указывают чаще, чем лица, включенные в контрольную группу, что все-таки не до конца убедительно свидетельствует о роли стресса в патогенезе этого заболевания.

Значительное увеличение потребления йода в регионах йодного дефицита, с одной стороны, может привести к увеличению заболеваемости тиреотоксикозом

из-за декомпенсации функциональной автономии ЩЖ и ускорить манифестацию БГ у предрасположенных лиц. Курение имеет слабую ассоциацию с увеличением заболеваемости БГ, но при этом играет роль наиболее важного фактора риска манифестации и прогрессирования тиреоид-ассоциированной офтальмопатии (ТАО). С научной позиции большой интерес представляют ятрогенные причины, способствующие развитию БГ. В частотности, описано несколько случаев развития заболевания на фоне назначения иммуномодуляторов, таких как  $\gamma$ -интерферон ( $\gamma$ -IFN) и на фоне интенсивной антиретровирусной терапии (*а в клинической практике необходимо дифференцировать БГ с тиреотоксической фазой цитокин-индуцированного тиреоидита, который на фоне терапии препаратами интерферона развивается значительно чаще, чем БГ*).

Не менее интересный пример — развитие БГ у трети пациентов с рассеянным склерозом, которые получают лечение моноклональными антителами к Т-клеткам. В этом случае в патогенезе БГ может иметь значение индукция аутоиммунного ответа благодаря сдвигу соотношения  $Th_1/Th_2$  или изменения со стороны Т-регуляторных клеток. Другим примером индуцированного иммунологического сдвига, в принципе, могла бы быть одновременная ремиссия БГ и аллергических заболеваний. Это свидетельствует о том, что усиленный  $Th_2$ -ответ оказывается неблагоприятным показателем. Хотя эти данные и привлекательны тем, что потенциально, вмешавшись в иммунорегуляторные процессы, можно было бы добиться ремиссии БГ, угроза индукции таких  $Th_1$ -зависимых заболеваний, как рассеянный склероз и сахарный диабет I типа ограничивает возможность такого вмешательства.

## Антитела к рецептору тиреотропного гормона

Сложившаяся на сегодняшний день номенклатура этих антител создала некоторую путаницу (табл. 1.2). Клонирование АТ-рТТГ существенно продвинуло наши представления о принципах взаимодействия антигенов и антител и позволило создать значительно более совершенные тест-системы. Однако полное понимание структурных и функциональных взаимоотношений АТ-рТТГ с самим рецептором не достигнуто, в связи с тем, что отсутствуют моноклональные антитела к человеческому рТТГ. Кроме того, нет приемлемых для практики систем определения стимулирующих антител к рТТГ (в отличие от антител, которые просто могут связываться с рТТГ). Другая проблема заключается в том, что, несмотря на значительные усилия, затраченные в этом направлении, на сегодняшний день отсутствует адекватная животная модель, которая бы в полной мере соответствовала БГ.

Рецептор ТТГ — белковая молекула, связанная с G-белком, состоящая из 379 аминокислот эктодомена, 7 связанных с мембраной цепочек и короткого внутриклеточного хвоста. Сборка рецептора осуществляется путем расщепления синтезированной на мембране единой цепочки на А- и В-субъединицы с потерей около 50 аминокислот с С-конца. А-субъединица образует большую часть эктодомена, а субъединица В — остаток рецептора, после чего они соединяются дисульфидными мостиками. Субъединица А в культуре тиреоцитов выдается над поверхностью и может быть выделена и химически стабилизирована в таком виде, в котором она будет реагировать с антителами и, таким образом, может быть использована для их определения.

Таблица 1.2.

## Номенклатура антител к рецептору тиреотропного гормона

Номенклатура	Акроним	Тип исследования
Длительно действующий стимулятор ЩЖ	LATS ( <i>Long-acting thyroid stimulator</i> )	Стимуляция высвобождения радиоактивно меченного йода из ЩЖ мышей
Антитела, стимулирующие ЩЖ (рТТГ)	TSAb ( <i>Thyroid stimulating antibodies</i> )	Стимуляция антителами продукции аденилатциклазы (цАМФ) на срезах ЩЖ, в культуре тиреоцитов, клеточных линиях (например, FRTL-5) или клетках, в которые вводят рТТГ
Антитела, блокирующие ЩЖ (рТТГ)	TBAb ( <i>Thyroid blocking antibodies</i> )	Подавление антителами продукции аденилатциклазы (цАМФ), которая в той же системе стимулируется добавлением ТТГ
Иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ	TBI ( <i>TSH binding inhibiting immunoglobulins</i> )	Подавление антителами связывания меченного ТТГ с его рецепторами
Антитела, связывающие рТТГ	TSH-R binding antibodies	Проточная цитометрия с использованием клеток, в которые вводится рТТГ (менее чувствительна — иммунопреципитация)

Антитела, которые стимулируют рТТГ, связываются исключительно с N-концевым фрагментом его молекулы, а те антитела, которые блокируют рецептор, предотвращая его связывание с ТТГ — исключительно с С-концевым фрагментом, при этом эпитопы для тех и для других антител в значительной мере накладываются друг на друга, а степень этого наложения может зависеть от конформационных изменений всего белка. Опубликованы данные о том, что может существовать и третий вариант связывания антител с рецептором, при котором антитело его связывает без каких-либо функциональных последствий. Следовательно, могут существовать антитела, которые в дальнейшем можно выявить более новыми методами у пациентов, у которых эти антитела не возможно было определить ранее старыми. Принимая во внимание возможность попеременной продукции различных вариантов АТ-рТТГ, становится понятным, что рТТГ и антитела к нему обладают исключительными и необычными свойствами, изучение которых приблизит нас к пониманию патогенеза БГ.

## Другие компоненты иммунного ответа

При БГ в ЩЖ обнаруживают поликлональный Т-клеточный ответ, о чем свидетельствует микрогетерогенность транскриптов гена рецептора Т-лимфоцитов V. Причем речь идет о гетерогенности как Т-клеток, так и аутоантигенов ЩЖ. До 80% пациентов с БГ имеют антитела (и, следовательно, CD<sup>4+</sup> Т-клетки), которые реагируют с тиреоидной пероксидазой (АТ-ТПО). С несколько меньшей частотой встречаются антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ). Вопреки изначальному предположению о том, что как при БГ, так и при тиреоидите Хашимото часто обнаруживаются антитела к натрий-йодидному симпортеру, доля таких пациентов не превышает 30%. При этом такие антитела вряд ли имеют какое-либо функциональное значение в патологии, поскольку до сих пор отсутствуют данные об их трансплацентарном переносе.

Сама по себе ЩЖ служит местом, где происходит синтез аутоантител, но только на поздних стадиях заболевания. При этом не вполне понятно, какой цитокиновый профиль ( $Th_1$  или  $Th_2$ ) может экспрессироваться в ЩЖ, что, возможно, обусловлено большой продолжительностью и разнообразием аутоиммунного ответа. Сами клетки ЩЖ экспрессируют ряд провоспалительных молекул в ответ на действие цитокинов и сублетальных атак комплемента, которые могут происходить при БГ (антигены HLA класса II, молекулы адгезии и CD40). В результате сам тиреоцит может влиять на прогрессирование аутоиммунного процесса. Судя по всему, индивидуальные особенности регуляции этих взаимодействий служат, как минимум, одной из детерминант различного клинического течения БГ, в частности ее тяжести, степени увеличения ЩЖ и прогноза эффективности тиреостатической терапии.

## Клиническая картина

Классическая мерзбургская триада (зоб, тахикардия, экзофтальм), описанная еще Карлом Базедовым, встречается примерно у 50% пациентов. Примерно 2/3 случаев БГ развивается в возрасте после 30 лет, не менее чем в 5 раз чаще у женщин. В отдельных популяциях (Япония, Швеция) БГ почти в половине случаев манифестирует на протяжении первого года после родов.

Как указывалось, клиническая картина БГ определяется синдромом тиреотоксикоза, для которого характерны похудение, часто на фоне повышенного аппетита, потливость, тахикардия и ощущение сердцебиения, внутреннее беспокойство, нервозность, дрожь рук, а порой всего тела, общая и мышечная слабость, быстрая усталость и ряд других симптомов, подробно описанных в литературе. В отличие от многоузлового токсического зоба, который связан с функциональной автономией ЩЖ, при БГ, как правило, имеет место короткий анамнез: симптомы развиваются и прогрессируют быстро и, в большинстве случаев, приводят пациента к врачу в течение 6–12 мес. У пожилых пациентов тиреотоксикоз любого генеза часто протекает олиго- или моносимптомно (вечерний субфебрилитет, аритмии) или даже атипично (анорексия, неврологическая симптоматика). При пальпаторном исследовании примерно у 80% пациентов удается выявить увеличение ЩЖ, порой весьма значительное.

В ряде случаев при БГ на первое место могут выходить проявления ТАО (выраженный экзофтальм, нередко имеющий несимметричный характер, диплопия при взгляде в сторону или вверх, слезотечение, ощущение «песка в глазах», отечность век). Здесь следует оговориться, что наличие у пациента выраженной ТАО позволяет практически безошибочно установить пациенту этиологический диагноз уже по клинической картине, поскольку среди заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, ЭОП сочетается только с БГ.

## Диагностика

В типичных случаях не вызывает существенных трудностей (табл. 1.3). При подозрении на наличие у пациента тиреотоксикоза ему показано определение концентрации ТТГ высокочувствительным методом (функциональная чувствительность не менее 0,01 мЕД/л). При обнаружении пониженной концент-

рации ТТГ пациенту определяют концентрацию свободного тироксина (Т<sub>4</sub>) и свободного трийодтиронина (Т<sub>3</sub>): если хотя бы один из них повышен — речь идет о манифестном тиреотоксикозе, если оба показателя в норме — о субклиническом.

Таблица 1.3.

## Диагностика болезни Грейвса

Обязательные исследования для подтверждения диагноза (минимальный набор)	Определение концентрации ТТГ, свободного Т <sub>4</sub> и свободного Т <sub>3</sub> для доказательства наличия тиреотоксикоза. УЗИ ЩЖ
--	--

*При наличии ТАО диагноз БГ можно считать подтвержденным и дальнейший диагностический поиск, направленный на определение причины тиреотоксикоза, как правило, нецелесообразен*

Более углубленное обследование при необходимости	Определение уровня АТ-рТТГ и/или АТ-ТПО для дифференциальной диагностики иммуногенного и неиммуногенного тиреотоксикоза. Сцинтиграфия ЩЖ необходима в диагностически неясных случаях, а также при наличии в ЩЖ узловых образований, которые пальпируются или превышают в диаметре 1 см. ТПБ при наличии узловых образований ЩЖ
--	--

*Перед назначением лечения тиреостатиками необходимо провести общий анализ крови и определить активность  $\gamma$ -глутаматтрансферазы и аланинаминотранспептидазы в крови. Контрольное исследование функции ЩЖ после назначения тиамиидов до достижения эутиреоза проводят каждые 2 нед, а в дальнейшем каждые 6 нед в течение 3 мес вплоть до окончания тиреостатической терапии, продолжительность которой составляет 12–24 мес. В отдельных случаях необходимы более частые контрольные исследования*

Контрольное исследование	Определение концентрации свободного Т <sub>4</sub> и свободного Т <sub>3</sub> , а в дальнейшем концентрации ТТГ на протяжении первых 6–12 нед с интервалом 6–12 нед. Общий анализ крови, активность $\gamma$ -глутаматтрансферазы и аланинаминотранспептидазы в крови. УЗИ ЩЖ при наличии данных за ее увеличение, но не реже, чем 1 раз в год
--------------------------	---

*Целесообразность определения в динамике концентрации АТ-рТТГ не доказана. Тем не менее это исследование целесообразно провести перед отменой тиреостатиков, поскольку значительно повышенная концентрация АТ-рТТГ свидетельствует о высоком риске рецидива тиреотоксикоза*

После подтверждения наличия у пациента тиреотоксикоза проводят этиологическую диагностику, направленную на выявление конкретного заболевания, которое его обусловило. При БГ при УЗИ примерно в 80% случаев обнаруживают диффузное увеличение ЩЖ. Ультразвуковая картина при БГ не имеет специфических особенностей и характерна для большинства аутоиммунных заболеваний ЩЖ. По данным сцинтиграфии при БГ выявляется диффузное усиление захвата изотопа железой. Как и при других аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, при БГ могут определяться высокие концентрации классических антигиреотоксических антител — АТ-ТПО и АТ-ТГ (не менее 70–80% случаев). Таким образом, обнаружение классических антигиреотоксических антител не позволяет отличить БГ от хронического аутоиммунного, послеродового и безболевого («молчащего») тиреоидита, но может, в сумме с другими признаками, существенно помочь в дифференциальной диагностике БГ и функциональной

автономии (ФА) ЩЖ. Следует помнить о том, что АТ-ТПО и АТ-ТГ можно обнаружить у здоровых людей без каких-либо заболеваний ЩЖ. Большое диагностическое значение имеет определение концентрации АТ-рТТГ, которое, увы, пока широко не распространено из-за несовершенства имеющихся тест-систем. В *табл. 1.4* представлена краткая характеристика других заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, с которыми необходимо дифференцировать БГ.

Таблица 1-4.

## Дифференциальная диагностика болезни Грейвса

Функциональная автономия ЩЖ	В подавляющем большинстве случаев речь идет о многоузловом (узловом) токсическом зобе. Важно отметить, что само по себе обнаружение узловых образований в ЩЖ у больного с тиреотоксикозом отнюдь не исключает БГ. В ряде случаев, наоборот, имеет место диффузная ФА, протекающая без образования узлов. Основное значение в дифференциальной диагностике имеет скintiграфия, при которой в случае ФА обнаруживают «горячие» узлы и/или неравномерное усиление захвата изотопа. ФА чаще встречается в старшей возрастной группе, при ней отсутствует ТАО и, как правило, АТ-рТТГ
Подострый тиреоидит	Острое начало, боли в области шеи, отдающие в затылок и уши, выраженная болезненность ЩЖ, субфебрилитет, повышение скорости оседания эритроцитов, лимфоцитоз, снижение захвата изотопа при скintiграфии, быстрый эффект от терапии глюкокортикоидами (тест Крайля)
Безболевого («молчаливый») тиреоидит	Клинические проявления тиреотоксикоза встречаются редко, но при гормональном исследовании выявляются типичные сдвиги, часто не выходящие за рамки субклинического тиреотоксикоза. Снижение накопления изотопа по данным скintiграфии
Беременность	Нормальная беременность сопровождается снижением концентрации ТТГ в первом и, часто, II триместре. Концентрация свободного Т4 и свободного Т3 в норме, тогда как концентрация общего Т4 и Т3 закономерно повышены. При лечении БГ перед назначением тиреостатиков молодым женщинам необходимо удостовериться в отсутствии беременности (!)
Послеродовой тиреоидит	Вариант безболевого тиреоидита, возникающий в первые 6 мес после родов. Следует помнить, что самая частая причина нарушения функции ЩЖ в послеродовом периоде — именно послеродовой тиреоидит
Деструктивный (йодиндуцированный) тиреоидит	Может возникать при попадании в организм супрафизиологических доз йода (контрастное вещество, амиодарон и др.). Гормональный сдвиг может быть значительным, а из-за депонирования йода в жировой клетчатке — длительным. Ключ к правильному диагнозу — отсутствие накопления радиофармпрепарата при скintiграфии ЩЖ, анамнестическое указание на введение йодсодержащих препаратов

## Лечение

Прежде всего, планируя лечение, нужно отчетливо понимать, что при БГ речь идет об аутоиммунном заболевании, причиной которого служит выработка антител к рТТГ иммунной системой. Вопреки этому очень часто приходится

сталкиваться с представлением о том, что хирургическое удаление части ЩЖ (субтотальная резекция) само по себе способно вызвать ремиссию заболевания (т.е., по сути, аутоиммунного процесса). Хотя как хирургическое лечение БГ, так и фармакотерапия радиоактивным йодом идеологически должны восприниматься лишь как удаление из организма «органа-мишени» аутоиммунной агрессии, ликвидирующее тиреотоксикоз. Существует 3 метода лечения БГ, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки (табл. 1.5).

Таблица 1.5.

## Преимущества и недостатки основных методов лечения болезни Грейвса

	Тиреостатики	Радиоактивный $^{131}\text{I}$	Оперативное лечение
Эффективность в качестве лечения первой линии	20–30% в правильно отобранной группе больных	80–95%	>95%
Достижение эутиреоза	2–4 нед	4–8 нед	Необходима подготовка тиреостатиками
Гипотиреоз	15% спустя 15 лет	Гипотиреоз — цель лечения, сроки зависят от дозы	Гипотиреоз — цель лечения, эффективность 100% после тиреоидэктомии, около 80% — после субтотальной резекции при 15–20% вероятности рецидива тиреотоксикоза
Побочные эффекты, осложнения	5% — легкие; <1% — тяжелые	<1%	1–4%
У беременных	Режим титрования дозы	Противопоказано	Практически не применяется, но возможно во III триместре
При большом зобе	Высокий риск рецидива	Необходимо введение большей активности	Быстрый эффект
ТАО	Не оказывает эффекта	Возможно утяжеление, особенно у курильщиков	Не оказывает эффекта на течение и, вопреки сложившимся представлениям, нет доказательств того, что способствует ремиссии
У детей	Лечение первого выбора	Лечение третьего выбора	Лечение второго выбора

## Консервативная терапия

Назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением, а также в отдельных группах пациентов в качестве базового длительного курса лечения, который в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии. Длительную консервативную терапию имеет смысл планировать далеко не у всех пациентов. В первую очередь речь идет о пациентах с умеренным увеличением объема ЩЖ

(до 40 мл) без серьезных тиреотоксических осложнений. К важным условиям планирования длительной тиреостатической терапии относится готовность пациента следовать рекомендациям врача (комплайентность) и доступность квалифицированной эндокринологической помощи. Консервативную терапию нецелесообразно планировать у пациентов с узловыми образованиями в ЩЖ более 1–1,5 см, а также при наличии выраженных осложнений тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий, тиреотоксическая миокардиодистрофия, выраженная недостаточность кровообращения, остеопороз и др.). Практически бессмысленно и, главное, небезопасно для пациента назначение повторных курсов консервативного лечения при развитии рецидива тиреотоксикоза спустя 12–24 мес тиреостатической терапии.

В качестве основных тиреостатиков на протяжении многих десятилетий в клинической практике во всем мире используют препараты из группы тионамидов: тиамазол (метизол<sup>®</sup>, тирозол<sup>\*</sup>, мерказолил<sup>\*</sup>) и пропилтиоурацил (пропицил<sup>\*</sup>). Ключевой механизм действия тионамидов заключается в том, что, попадая в ЩЖ, они подавляют действие тиреоидной пероксидазы, ингибируют окисление йода, йодирование тиреоглобулина и конденсацию йодтирозинов. В результате прекращается синтез тиреоидных гормонов и купируется тиреотоксикоз. Наряду с этим выдвигается гипотеза о том, что тионамиды (в первую очередь тиамазол) обладают эффектами на иммунологические изменения, развивающиеся при БГ. В частности, предполагается, что тионамиды влияют на активность и количество некоторых субпопуляций лимфоцитов, снижают иммуногенность тиреоглобулина за счет уменьшения его йодирования, снижают продукцию простагландина E<sub>2</sub>, интерлейкина (IL)-1, IL-6 и продукцию тироцитами белков теплового шока. Именно этим объясняют тот факт, что в правильно отобранной группе пациентов с БГ на фоне поддержания тионамидами эутиреоза в течение 12–24 мес примерно в 20–30% случаев можно ожидать развитие стойкой ремиссии заболевания.

Наиболее приняты два режима назначения тиреостатиков: это либо постоянное титрование дозы препарата, назначенного в виде монотерапии (схема «блокируй»), либо его назначение в относительно большой дозе в комбинации с тироксином для поддержания эутиреоза (схема «блокируй и замещай»). Отдаленные результаты лечения обоими методами в плане вероятности развития стойкой ремиссии одинаковы, однако в случае схемы «блокируй и замещай» максимальная вероятность ремиссии достигается после 6 мес курса терапии, тогда как аналогичные показатели для монотерапии в режиме титрования дозы достигаются только спустя 18–24 мес лечения. В начале курса консервативной терапии, в том числе и при подготовке больного к операции, тионамиды назначают в относительно больших дозах: 30–40 мг тиамазола (на 2 приема) или пропилтиоурацил — по 300–400 мг (на 3–4 приема). На фоне такого лечения спустя 4–6 нед у 90% пациентов с тиреотоксикозом средней тяжести удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого становится нормализация концентрации свободного Т<sub>4</sub>. Концентрация ТТГ может еще долго оставаться сниженной, что не должно служить критерием отсутствия полной компенсации тиреотоксикоза у больных, готовящихся к оперативному лечению. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, большинству пациентов целесообразно назначение β-адреноблокаторов.

При проведении консервативной терапии после нормализации концентрации свободного Т4 пациенту снижают дозу тиреостатика и, примерно через 2–3 нед, переводят его на прием поддерживающей дозы (10–15 мг в день). Параллельно, начиная от момента нормализации концентрации свободного Т4, пациенту назначают левотироксин натрия в дозе 50–150 мкг в день. Такая схема получила название «блокируй и замещай», тиреостатик полностью блокирует работу ЩЖ, левотироксин замещает формирующийся дефицит тиреоидных гормонов (компенсированный медикаментозный гипотиреоз). Схема «блокируй и замещай» проста в использовании, поскольку позволяет полностью заблокировать продукцию тиреоидных гормонов, что исключает возможность рецидива тиреотоксикоза. Критерием адекватности лечения служит стойкое сохранение нормальной концентрации свободного Т4 и ТТГ (последний может приходиться в норму на протяжении нескольких месяцев от начала лечения). Вопреки бытующим представлениям тиреостатики сами по себе не обладают «зобогенным» эффектом. Увеличение объема ЩЖ на фоне их приема закономерно развивается лишь при развитии медикаментозного гипотиреоза — высокая концентрация ТТГ в данной ситуации стимулирует исключительно гиперпластические процессы в ЩЖ. Медикаментозный гипотиреоз можно легко компенсировать, назначив левотироксин натрия в рамках схемы «блокируй и замещай».

Поддерживающая терапия «блокируй и замещай» — 10–15 мг тиамазола и 50–150 мкг левотироксина — продолжается не более 24 мес. Дальнейшее увеличение объема ЩЖ на фоне проводимой консервативной терапии даже при условии стойкого поддержания эутиреоза существенно снижает шансы на успех лечения. После окончания курса лечения препараты отменяют. Наиболее часто рецидив развивается в течение первого года после прекращения лечения. В целом, тиреостатическая терапия достаточно безопасна. Незначительные побочные явления, такие, как зуд, крапивница, артралгия, субфебрилитет, подташнивание, легкие нарушения вкуса и обоняния, обычно транзиторны и выражены весьма умеренно; при их значительной выраженности можно перевести пациента на прием другого препарата. На протяжении всего лечения у пациента с интервалом не менее чем 1 раз в месяц необходимо проводить определение концентрации лейкоцитов и тромбоцитов крови. Редким (0,06%), но грозным осложнением приема тионамидов (как тиамазола, так, с практически одинаковой частотой, пропилтиоурацила) становится агранулоцитоз, казуистически редко — изолированная тромбоцитопения. К другим крайне редким тяжелым побочным эффектам относится острый некроз печени (пропилтиоурацил), холестатический гепатит (карбимазол<sup>®</sup>), аутоиммунный инсулиновый синдром с гипогликемическими состояниями, волчаночно-подобный синдром и васкулит, которые могут быть ассоциированы с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами.

## Лечение радиоактивным йодом

Можно без преувеличения сказать, что во всем мире большая часть пациентов с БГ, равно как и с другими формами токсического зоба, получают лечение радиоактивным йодом. Это связано с тем, что метод эффективен, неинвазивен, относительно дешев, лишен тех осложнений, которые могут развиваться во время операции на ЩЖ. Было доказано, что независимо от возраста риск лечения  $^{131}$

существенно ниже такового при хирургическом вмешательстве. Единственными противопоказаниями к лечению радиоактивным йодом считают беременность и грудное вскармливание.

В значимых количествах  $I^{131}$  накапливается только в ЩЖ. После попадания в железу он начинает распадаться с выделением  $\beta$ -частиц, которые имеют длину пробега около 1–1,5 мм, что обеспечивает локальную лучевую деструкцию тиреоцитов. Безопасность этого метода лечения демонстрирует тот факт, что в ряде стран, например в США, терапия радиоактивным йодом при БГ осуществляется в амбулаторном порядке. Существенное преимущество заключается в том, что лечение  $I^{131}$  можно проводить без предварительной подготовки тиамидами. Гипотиреоз обычно развивается в течение 6 мес после введения радиоактивного йода.

Серьезной проблемой отечественного здравоохранения является фактическое отсутствие реальной возможности лечения пациентов с БГ радиоактивным йодом.

### Оперативное лечение

По современным представлениям, целью оперативного лечения, равно как и обсуждаемой выше терапии радиоактивным йодом, следует считать удаление ЩЖ, с одной стороны, обеспечивающее развитие послеоперационного гипотиреоза, а с другой, что наиболее принципиально, — исключаящее любую возможность рецидива тиреотоксикоза. С этой целью следует выполнять тиреоидэктомию с обязательным выделением возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез или предельно-субтотальную резекцию ЩЖ с оставлением претрахеальных листков капсулы ЩЖ с минимальным количеством тиреоидной ткани (суммарно не более 1–2 мл). Проведение субтотальных резекций ЩЖ, с одной стороны, несет высокий риск сохранения или отдаленного рецидива тиреотоксикоза, а с другой — отнюдь не исключает развития гипотиреоза. При выполнении субтотальной резекции ЩЖ следует понимать, что оставляя во время операции достаточную для продукции тиреоидных гормонов часть ЩЖ, в организме остается «мишень» для аутоиммунной агрессии.

Таким образом, в настоящее время послеоперационный гипотиреоз перестал рассматриваться как осложнение оперативного лечения БГ — он стал его целью. Предпосылкой для этого стало внедрение в широкую клиническую практику современных синтетических препаратов левотироксина, благодаря которым послеоперационный гипотиреоз достаточно легко компенсируется и не приводит к снижению качества жизни пациентов. Следует отметить, что сам по себе послеоперационный гипотиреоз фактически не развивается, поскольку пациент сразу после операции (на 1 сут) начинает получать заместительную терапию препаратами левотироксина. Можно без преувеличения сказать, что на сегодняшний день не существует гипотиреоза, компенсация которого, при грамотном использовании современных препаратов левотироксина, была бы невозможна. Неудачи в компенсации послеоперационного гипотиреоза следует искать либо в недостаточной квалификации врача, проводящего заместительную терапию, либо в несоблюдении пациентом достаточно простых рекомендаций по приему препарата.

### Абсолютные показания к хирургическому лечению

- Пациенты с БГ и с подозрительными или злокачественными узлами ЩЖ, обнаруженными при ТАБ. По некоторым данным, 10–20% узлов ЩЖ у пациентов с БГ оказываются раком ЩЖ.
- Беременные, плохо поддающиеся тиреостатической терапии или у которых развиваются серьезные аллергические реакции на медикаментозное лечение. Операцию обычно выполняют в течение II триместра беременности.
- Пациентки, планирующие беременность вскоре после лечения, так как большинство врачей не рекомендуют беременеть по крайней мере в течение 1 года после радиоiodтерапии.
- Больные с компрессионными симптомами. Указанные симптомы обычно не проходят после лечения радиоактивным йодом.
- Больные с «радиофобией».

### Относительные показания к оперативному лечению

- Необходимость быстрой ликвидации тиреотоксикоза. После проведения радиоiodтерапии отмечается латентный период от 6 нед до 6 мес, в течение которого больные получают медикаментозную тиреостатическую терапию, тогда как оперативное лечение приводит к быстрому выздоровлению.
- Тяжелое течение офтальмопатии. Тиреоидэктомия стабилизирует или уменьшает проявления офтальмопатии, тогда как радиоактивный йод имеет тенденцию усугублять ее течение (если проводимое лечение не сочетается с назначением кортикостероидов).
- Значительное увеличение ЩЖ (более 100 мл) с относительно низким поглощением радиоактивного йода.

### Лечение болезни Грейвса во время беременности, неонатальная болезнь Грейвса и грудное вскармливание

Принимая во внимание те сложности, которые возникают при лечении БГ во время беременности, факт ее планирования женщиной с этим заболеванием в существенной мере может определить выбор первичного лечения. Радикальное излечение или, как минимум, более или менее длительная ремиссия после тиреостатической терапии, должна быть достигнута до наступления беременности, а эутиреоидное состояние должно поддерживаться вплоть до родов. Другими проблемами могут стать собственно лечение БГ во время беременности, неонатальная БГ и грудное вскармливание.

Если БГ развивается во время беременности или если речь о развитии беременности на фоне БГ, тиреостатические препараты следует назначать в минимальной дозе, необходимой для поддержания концентрации свободного Т4 на верхней границе нормы или несколько выше нормы. Использование схемы «блокируй и замещай» при беременности не показано, поскольку тиреостатики при этом необходимо назначать в большей дозе, что несет риск формирования зоба и гипотиреоза у плода. Пропилтиоурацил — препарат первого выбора для лечения тиреотоксикоза во время беременности, поскольку нет никаких данных о том, что его прием сочетается с эмбриопатией. Если у женщины развивается непереносимость пропилтиоурацила, ей показано назначение карбимазола или тиамазола. При невозможности контроля тиреотоксикоза во II триместре

беременности может быть предпринято оперативное лечение. Реальная необходимость в этом может возникать крайне редко, тем более что к середине беременности и далее на ее протяжении выраженность тиреотоксикоза при БГ существенно и прогрессивно уменьшается.

Неонатальная БГ развивается у 0,1–0,2% детей, рожденных женщинами с этим заболеванием. Специфические симптомы у новорожденного, как правило, отсутствуют, и их появление может быть отсрочено. Внутриутробно тиреотоксикоз плода может быть заподозрен на основании отставания в развитии, тахикардии. Большое прогностическое значение имеет обнаружение у женщины высокой концентрации АТ–рТТГ. Определение концентрации АТ–рТТГ в III триместре беременности показано женщинам, которые с целью поддержания эутиреоза получали на протяжении беременности тиростатическую терапию, а также тем женщинам, которые в прошлом оперированы по поводу БГ или получили лечение радиоактивным йодом. В последних двух случаях продукция АТ–рТТГ может продолжаться еще достаточно долго. Ликвидация тиреотоксикоза после аблативной терапии еще не подразумевает иммунологическую ремиссию БГ и вырабатывающиеся антитела могут проникать через плаценту и стимулировать ЩЖ плода.

Кормление грудью во время приема тиреостатиков достаточно безопасно. Пропилтиоурацил, теоретически, имеет преимущества перед тиамазолом, поскольку в меньшей степени проникает в молоко. Тем не менее риск развития гипотиреоза у ребенка полностью исключить нельзя. В этой ситуации необходимо назначение тиреостатиков в минимальной дозе и периодическое (каждые 2–4 нед) исследование функции ЩЖ у ребенка. С практической точки зрения, временная ремиссия БГ, которая, как правило, развивается во второй половине беременности или, по крайней мере, в ее конце, обычно захватывает до 3–6 мес послеродового периода, на протяжении которых вскармливание абсолютно безопасно. По прошествии же 6 мес, в современных условиях, лишь у небольшого числа грудных детей материнское молоко составляет основу питания. В связи с этим более рациональным (по сравнению с частым контролем функции ЩЖ у ребенка) оказывается прекращение лактации или безобязательное назначение женщине адекватной дозы тиреостатика, однако решение об этом необходимо принимать индивидуально.

## Лечение болезни Грейвса у детей

Вопрос об оптимальном методе лечения БГ у детей также остается открытым в связи со сложностями организации более или менее крупных контролируемых исследований, которые связаны, во-первых, с редкостью развития заболевания у детей, а во-вторых, с тем, что существенное влияние на выбор метода лечения оказывают социальные факторы (семья, система образования и др.). В США недавно опубликован обзор, который суммирует плюсы и минусы различных методов лечения БГ у детей, и хотя многие эндокринологи пока не относят к таковым I<sup>131</sup>, это лечение уже было успешно проведено у нескольких тысяч детей. Таким образом, как и многое в эндокринологии, лечение БГ у детей пока относится скорее к сфере искусства, чем к науке с присущей ей системой доказательств.

## Прогноз

БГ — одно из самых частых аутоиммунных заболеваний человека. Его клиническая картина и прогноз, в большинстве случаев, определяются стойким тиреотоксикозом, который при отсутствии адекватного лечения может привести к тяжелой инвалидизации пациента. Существующие на сегодняшний день принципы лечения БГ, хотя и не лишены недостатков, но позволяют полностью излечить пациента от тиреотоксикоза и обеспечить приемлемое качество жизни.

## Список литературы

1. Alsanea O., Clark O.H. *Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery // Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 321–337.
2. Barakate M.S., Agarwal G., Reeve T.S. et al. *Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease // ANZ J Surg* 2002; 72: 321–324.
3. Cooper D.S. *Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies // J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3474–3481.
4. Gaujoux S., Leenhardt L., Tresallet C. et al. *Extensive thyroidectomy in Graves' disease // J Am Coll Surg* 2006; 202: 868–873.
5. Kaplan M.M., Meier D.A., Dworkin H.J. *Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine // Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 205–223.
6. Ku C.F., Lo C.Y., Chan W.F. et al. *Total thyroidectomy replaces subtotal thyroidectomy as the preferred surgical treatment for Graves' disease // ANZ J Surg* 2005; 75: 528–531.
7. Palit T.K., Miller C.C. 3rd, Miltenburg D.M. *The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis // J Surg Res* 2000; 90: 161–165.
8. Rivkees S.A., Sklar C., Freemark M. *Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment // J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3767–3776.
9. Winsa B., Rastad J., Akerstrom G. et al. *Retrospective evaluation of subtotal and total thyroidectomy in Graves' disease with and without endocrine ophthalmopathy // Eur J Endocrinol* 1995; 132: 406–412.
10. Witte J., Goretzki P.E., Dotzenrath C. et al. *Surgery for Graves' disease: total versus subtotal thyroidectomy—results of a prospective randomized trial // World J Surg* 2000; 24: 1303–1311.

## Раздел 2. Заболевания околощитовидных желез

Сморщок В.Н., Бельцевич Д.Г.

### Гипопаратиреоз

**Гипопаратиреоз** — это состояние, при котором снижена или отсутствует секреция паратиреоидного гормона, регулирующего фосфорно-кальциевый обмен.

#### Физиология кальциевого обмена

Кальций необходим для сокращения скелетных и сердечной мышц, передачи нервного возбуждения, регуляции транспорта различных ионов через мембрану клетки. Кальций участвует в регуляции гликогенолиза и глюконеогенеза, в поддержании стабильности клеточных мембран, активирует 7, 9, 10 факторы свертывания крови, в костной ткани обеспечивает процессы минерализации.

**Паратиреоидный гормон (ПТГ)** — один из главных регуляторов обмена кальция и фосфора. Это полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков с молекулярной массой 9500 Д. Период полураспада ПТГ составляет около 2 мин. В норме существуют два уровня регуляции синтеза и секреции ПТГ — быстрый, в зависимости от концентрации кальция в крови, и медленный — от концентрации как кальция, так и кальцитриола. ПТГ метаболизируется в основном в печени и в меньшей степени в почках.

ПТГ основное влияние оказывает на кости и почки — стимулирует освобождение кальция и фосфора из костей, в почках стимулирует реабсорбцию кальция и подавляет реабсорбцию фосфатов, а также активирует 1-гидроксилазу, которая в свою очередь стимулирует синтез кальцитриола.

Вторым важнейшим регулятором обмена кальция и фосфора служит витамин D. Под этим названием объединяют несколько жирорастворимых веществ — его метаболитов:

- **холекальциферол** — синтезируется в коже, под действием ультрафиолетового облучения;
- **эргокальциферол** — поступает в организм только с пищей (эти две формы гормонально-неактивны);
- **гидроксихолекальциферол** — образуется в печени из холекальциферола и эргокальциферола путем 25-гидроксилирования, по концентрации этого вещества можно судить о содержании в организме всех форм витамина D.

В дальнейшем с помощью витамин D-связывающего белка, 25-ОН-холекальциферол поступает в клетки проксимальных извитых канальцев, где подвергается 1- или 24-гидроксилированию. В результате образуются гормонально-активные

**формы витамина D — 1,24,25-ОН-холекальциферол (кальцитриол) и 24,25-дигидроксихолекальциферол.** Кальцитриол обладает гораздо большей гормональной активностью, чем 24,25-дигидроксихолекальциферол.

Кальцитриол — основной стимулятор всасывания кальция в кишечнике, он регулирует перестройку костной ткани путем стимуляции резорбции, в почках усиливает реабсорбцию кальция, а также подавляет секрецию ПТГ.

К важнейшим гормонам, регулирующим обмен кальция, относится кальцитонин. Это полипептид, состоящий из 32 аминокислот. Синтезируется он парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, и по своей функции играет роль антагониста ПТГ.

## Этиология и патогенез гипопаратиреоза

Причины гипопаратиреоза:

- послеоперационные осложнения;
- различные заболевания околощитовидных желез (ОЩЖ);
- подавление синтеза или секреции ПТГ (в том числе лекарственными средствами);
- дефицит уровня магния в сыворотке крови;
- массивное переливание цитратной крови или плазмы, плазмоферез.

Основное место в спектре причин гипопаратиреоза (до 95%) занимает **послеоперационный гипопаратиреоз**, обусловленный повреждением, нарушением кровоснабжения или удалением ОЩЖ при хирургическом вмешательстве.

Другие причины гипопаратиреоза встречаются существенно реже.

- **Идиопатический гипопаратиреоз.** Изолированный идиопатический гипопаратиреоз обычно бывает спорадическим, реже семейным заболеванием. Болезнь может начаться в любом возрасте и обусловлена дефектами синтеза или секреции ПТГ. К диагностическим критериям идиопатического гипопаратиреоза относятся: отсутствие или низкая концентрация ПТГ в сыворотке, гипокальциемия, гиперфосфатемия, низкая концентрация кальцитриола и остеокальцина, нормальная концентрация гидроксихолекальциферола. Выделяют наследственную и изолированную форму.
  - Наследственная форма — компонент аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа. Этот синдром включает также генерализованный гранулематозный кандидоз, первичную надпочечниковую недостаточность, первичный гипотиреоз, первичный гипогонадизм, хронический активный гепатит, синдром нарушенного всасывания.
  - Изолированная форма идиопатического гипопаратиреоза обычно бывает спорадическим реже семейным заболеванием, встречается в составе синдромов Кирнса–Сейра (сочетается с пигментным ретинитом, офтальмоплегией, атаксией, атриоventрикулярной блокадой, миопатией) и Кенни (сочетается с задержкой роста, сужением костномозговых полостей длинных трубчатых костей, глухотой, митральной недостаточностью и нефритом). Болезнь может начаться в любом возрасте и обусловлена дефектами синтеза или секреции ПТГ.

- Гипопаратиреоз при синдроме ДиДжорджи связан с врожденной дисгенезией околощитовидных желез.
- Редкие наблюдения гипопаратиреоза связаны с отложениями железа при гемохроматозе, меди при болезни Вильсона–Коновалова, алюминия при хронической почечной недостаточности (ХПН), замещении инородной тканью при поражении околощитовидных желез, связанном с гранулематозом и метастазированием.

## Клиническая картина

Несмотря на различные причины возникновения гипопаратиреоза, клиническая картина в большинстве случаев имеет характерные особенности.

При гипопаратиреозе повышается возбудимость и нервно-мышечная проводимость скелетных мышц, которая проявляется парестезиями, тоническими судорогами. Можно выделить два основных физикальных симптома этого состояния.

- Симптом Труссо, характеризуется судорогами мышц кисти («рука акушера») через 2–3 мин после сдавления нервных стволов плеча (манжетой тонометра или рукой врача).
- Симптом Хвостека — возникают судороги лицевых мышц (подергивание угла рта) при постукивании пальцем в месте выхода лицевого нерва у ушного козелка.

Повышение нервно-мышечной возбудимости может проявляться ларинго- и бронхоспазмом, нарушением глотания, диареей или запорами. При длительной выраженной гипокальциемии возникают трофические нарушения и может развиваться катаракта, дефекты эмали зубов, сухость кожи, ломкость ногтей. Достаточно быстро развиваются изменения психики, проявляющиеся неврозом, снижением памяти, бессонницей, депрессией. Могут развиваться вегетативные нарушения (жар, озноб, головокружения, боли в области сердца, артериальная гипотензия).

## Лечение

С целью коррекции основного симптома этого заболевания — гипокальциемии — используют активные формы витамина D и препараты кальция.

### Препараты витамина D

Для понимания принципов лечения гипопаратиреоза необходимо представлять характеристику форм витамина D. Если биологическую активность эргокальциферола и холекальциферола принять за единицу, то активность дигидротахистерола будет в 10 раз выше, а альфакальцидола и кальцитриола в 1000 раз. Максимальный биологический эффект дигидротахистерола достигается на 4–7 сут с начала приема и продолжается около месяца. Препараты альфакальцидола или кальцитриола имеют наивысшую биологическую активность, биотрансформация их не происходит в почках, что позволяет использовать их у пациентов с почечной патологией. Максимальный биологический эффект этих препаратов достигается через несколько часов с момента приема и продолжается около 3 сут.

Таблица 1.6.

## Характеристики препаратов витамина D

Форма витамина D	Активность	Начало действия	Длительность действия
Эргокальциферол	1	10–14 сут	Недели–месяцы
Холекальциферол	1	10–14 сут	Недели–месяцы
Дигидротахистерол (А.Т.10*, тахистин <sup>®</sup> )	5–10	4–7 сут	28 сут
Альфакальцидол (альфа ДЗ-тева*, этальфа*, оксидевит*)	1000	7–8 ч	3 сут
Кальцитриол (рокальтрол*, остеотриол*)	1000	3–6 ч	3 сут

## Препараты кальция

Важно подчеркнуть, что при назначении препаратов кальция для лечения гипопаратиреоза их дозу необходимо рассчитывать исходя из содержания активной формы, то есть той части, которая всасывается из кишечника.

Например, в 1 г глюконата кальция содержится всего 90 мг активной формы препарата. Для перорального приема используют карбонат и цитрат кальция<sup>®</sup>, которые входят в состав некоторых препаратов, например кальций-сандоз форте\* (растворимая форма) или кальций-D<sub>3</sub> Никомед\*.

Таблица 1.7.

## Характеристика препаратов кальция

Препарат	Содержание активной формы кальция в препарате, мг/1 г
Для в/в введения	
Кальция хлорид	360 (1 г/10 мл)
Кальция глюконат	90 (1 г/10 мл)
Для приема внутрь	
Кальция карбонат	400
Кальция цитрат <sup>®</sup>	211
Кальция лактат	130
Кальция глюконат	90
Кальция фосфат	230

Таблица 1.8.

Алгоритм лечения, основанный на показателях концентрации ионизированного кальция в крови и на степени выраженности симптоматики гипокальциемии

Показатель	Степень тяжести гипокальциемии		
	Тяжелая	Средняя	Легкая
Ионизированный кальций (ммоль/л)	<0,8	0,8–0,9	0,9–1,03
Препараты	Лечение		
Кальций, г/сут	2–3	0,5–1	Не требуется (при диете, обогащенной кальцием)
Дигидротахистерол, капель в сутки	30–40	20–30	10–20
Альфа-кальцидол или кальцитриол, мг/сут	1,5–2 с 3-го дня 0,5–1,5	1–1,5 с 3-го дня 0,25–0,5	0,5–1,0 с 3-го дня отменить

Некоторые лаборатории не имеют возможности определять концентрацию ионизированного кальция в крови, в связи с чем необходимо отметить, что ионизированная фракция кальция составляет примерно 50% от общей концентрации кальция в крови.

Особого внимания заслуживает вариант относительного гипопаратиреоза, который развивается после удаления аденомы околощитовидной железы. При гиперпаратиреозе изначально определяется высокая концентрация кальция в крови. После удаления парааденомы развивается клиническая картина тяжелой гипокальциемии, хотя концентрация ионизированного кальция при этом может превышать нормальные значения. В этом случае в подборе заместительной терапии необходимо опираться только на клиническую картину. Отмечено, что у детей симптомы гипопаратиреоза могут развиваться быстрее, при этом они имеют более выраженную клиническую симптоматику даже при незначительном снижении концентрации кальция в крови.

В случае транзиторного гипопаратиреоза заместительную терапию необходимо подбирать с тем расчетом, чтобы концентрация кальция в крови была у нижней границы нормы. При восстановлении функции околощитовидных желез могут появляться клинические симптомы передозировки кальция, выражающиеся в ощущении тошноты, при этом необходимо прежде всего уменьшить дозу препаратов кальция.

## Прогноз

При необходимости длительного лечения персистирующего гипопаратиреоза большими дозами препаратов кальция может развиваться мочекаменная болезнь, метастатическая кальцификация стенок сосудов и паренхиматозных органов с развитием вторичных изменений в органах-мишенях. При правильном лечебном подходе к заместительной терапии транзиторного гипопаратиреоза прогноз благоприятный.

## Гиперпаратиреоз

✎ Рожинская Л.Я., Сморчок В.Н., Бельцевич Д.Г.

✎ **Гиперпаратиреоз (ГПТ)** — клинический синдром с характерными симптомами и признаками, обусловленными повышением продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ), ПТГ-индуцированной костной резорбции и нарушениями обмена кальция и фосфора.

**Распространенность** ГПТ составляет 1/1000, соотношение женщин и мужчин — 2–3/1. Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины в постменопаузе страдают ГПТ в пять раз чаще.

### Классификация

По патогенезу различают первичный, вторичный и третичный ГПТ, а также псевдогиперпаратиреоз.

По степени выраженности клинических проявлений выделяют манифестную форму, малосимптомную (мягкую форму) и асимптоматический ГПТ.

### Первичный гиперпаратиреоз

#### Эпидемиология

Частота встречаемости первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) составляет от 0,0022 до 0,52%. Существенная разница показателей заболеваемости обусловлена сложностями в диагностике ранних форм, наличием нормо- и гипокальциемических вариантов болезни, уровнем диагностики первичного ГПТ, наличием или отсутствием скрининга среди населения на гиперкальциемию. Средние значения встречаемости первичного ГПТ составляют 25–28 на 100 000 населения в год. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–50 лет, при этом первичный ГПТ в 2 раза чаще встречается у женщин, в возрастной группе старше 60 лет соотношение становится 1:3 (страдают приблизительно 190 женщин старше 60 лет на 100 000 в год).

#### Этиология

Среди причин, способствующих развитию ПГПТ, выделяют:

- предшествующее облучение шеи и верхней части грудной клетки;
- недостаточное содержание витамина D в питании;
- генетические нарушения.

Среди всех случаев ПГПТ доля радиоиндуцированных заболеваний мала. ПГПТ может развиваться через 30–40 лет после облучения в дозе 3–120 Гр.

При наличии генетических дефектов на генном или хромосомном уровне клетки аномальной паратиреоидной ткани, как правило, моноклональны. Патологические изменения при развитии спорадических опухолей ОЩЖ могут быть связаны с рост-контролирующими генами, протоонкогенами или с генами — супрессорами опухолевого роста. Эти изменения могут быть обусловлены

либо повышением функции таких генов, как *D1/PRAD1* (хромосома 11q), *RET* (хромосома 10q), или потерей функции при мутации таких генов, как *MEN1* (хромосома 11q), ген ретинобластомы (13q) или *HRPT2*.

ПГПТ развивается на фоне аденомы, гиперплазии или рака ОЩЖ. Установлено, что наиболее часто причиной ПГПТ становится аденома ОЩЖ (80–85% случаев), гиперплазия встречается в 15–20%, частота рака ОЩЖ, по разным данным, наблюдается в 1–5% случаев.

## Патогенез

При ПГПТ нарушен механизм подавления секреции ПТГ в ответ на гиперкальциемию. Избыточная продукция ПТГ обуславливает снижение почечного порога реабсорбции фосфатов, что провоцирует гипофосфатемию и гиперфосфатурию. Избыток ПТГ и гиперфосфатурия стимулируют синтез кальцитриола [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] в почечных канальцах, который значительно усиливает всасывание кальция в кишечнике. Помимо вышеописанного пути, избыток ПТГ ускоряет процессы костной резорбции и костеобразования путем активации остеобластов и опосредованной цитокинами индукции остеокластов. Также считают, что повышенная концентрация ПТГ обуславливает усиленную пролиферацию клеток — предшественников остеокластов (несущих рецепторы к ПТГ). В результате длительного воздействия ПТГ процессы костной резорбции преобладают над процессами костеобразования, что приводит к остеопении, генерализованному остеопорозу, фиброзно-кистозной дисплазии, формированию бурых опухолей, остеомалации и остеодистрофии.

В основе формирования многочисленных органных поражений при ПГПТ, в том числе и нефролитиаза, лежит гиперкальциемия. Под действием ПТГ в почечных канальцах усиливается реабсорбция магния, но гиперкальциемия ведет к обратному эффекту. Таким образом, у многих пациентов развивается умеренная гипомагниемия.

Под действием высоких концентраций ПТГ в проксимальных канальцах снижается реабсорбция бикарбоната — развивается умеренный метаболический ацидоз. Однако этот эффект уравновешивается щелочью, освобожденной в результате увеличения резорбции костной ткани и реабсорбции бикарбоната, усиленной благодаря гиперкальциемии. В конечном итоге метаболический ацидоз может развиваться лишь при очень высокой концентрации ПТГ в крови. Патогенез первичного гиперпаратиреоза представлен на *рис. 2.1*.

## Клиническая картина

В зависимости от преобладающего поражения той или иной системы выделяют несколько клинических форм ПГПТ: костную, висцеральную или смешанную.

### Костные проявления

- Общая мышечная слабость, утомляемость.
- Боль в костях, усиливающаяся при движении.

- Длительно заживающие малоболезненные переломы (чаще бедренных, тазовых, плечевых костей, ребер).
- Образование ложных суставов.
- Деформация скелета, уменьшение роста.
- Медлительная, раскачивающаяся «утиная» походка.
- Бочкообразной формы грудная клетка.
- Булавовидные вздутия на месте реберных кист.
- Жажда, полиурия.
- Расшатывание и выпадение зубов.

Морфологическим субстратом костных изменений при ГПТ может оказаться фиброзно-кистозная остеодистрофия (ФКО) — классическое, но в настоящее время редкое проявление ПГПТ. Чаще в бедренных костях, костях таза, предплечье, плече, голени развиваются остеолитические кисты. Макроскопически кисты заполнены геморрагическим содержимым, так называемые бурые опухоли. Субпериостальная резорбция концевых фаланг кистей является самым показательным рентгенологическим признаком ФКО. Такие изменения костной ткани возможны только при длительном тяжелом течении ПГПТ. Часто возникают патологические переломы бедренной, плечевой, тазовых костей, нередко множественные переломы ребер. Консолидация переломов происходит с медленным образованием большой костной мозоли, хорошо видной на рентгенограмме.

При денситометрии выявляют значительно сниженную минеральную плотность костной ткани. Исследовать следует кости с толстым кортикальным слоем (предплечье, бедро, позвоночный столб).

Гиперкальциемия также становится причиной развития псевдоподагры, когда вследствие хондрокальциноза чаще всего поражаются лучезапястные и коленные суставы.

### Висцеральные проявления

При ПГПТ развивается одно из самых серьезных и опасных осложнений — нефролитиаз, которое встречается у 15–20% больных. В то же время примерно 5% пациентов с нефролитиазом страдают ПГПТ. Большинство камней у больных с гиперпаратиреозом состоит из оксалата кальция. Непосредственная причина образования этих камней — гиперкальциурия. При нефролитиазе концентрацию ПТГ следует определять даже у пациентов с нормальной концентрацией кальция в крови, потому что гиперкальциемия может быть неустойчивой и выявляться только многократными измерениями.

Почечная недостаточность может развиваться как в результате нефролитиаза, так и в результате нефрокальциноза и напрямую зависит от длительности и выраженности ПГПТ. Об этом свидетельствует повышение концентрации креатинина и мочевины в биохимическом анализе крови.

Длительная выраженная гиперкальциемия может привести к обызвествлению клапанов сердца, гипертрофии левого желудочка. Возможно отложение кальция в стенках сосудов и снижение их эластичности. Длительное повышение концентрации ПТГ оказывает хронотропный и инотропный эффекты на сердце. Распространенность артериальной гипертензии при ПГПТ более высока, но причинно-следственная зависимость до конца не установлена.

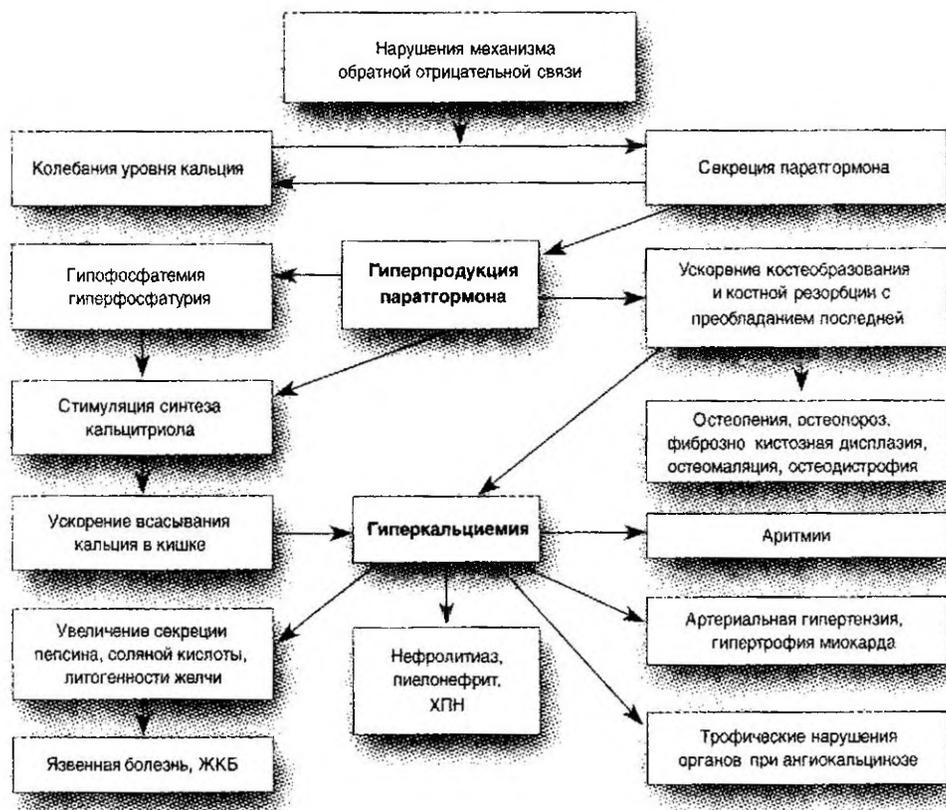


Рис. 2.1. Патогенез первичного гиперпаратиреоза.

Иногда у пациентов с ГПТ развивается нормохромная нормоцитарная анемия, которая регрессирует после хирургического лечения. Механизм до конца не выяснен, возможно, причина в фиброзных изменениях мозгового вещества костей скелета.

Высокая концентрация кальция нарушает нервно-мышечную проводимость и возбудимость мышечных волокон. В связи с этим возникают характерные нарушения на электромиограмме, а при биопсии мышечной ткани отмечается признаки миопатии.

При выраженной гиперкальциемии снижается память, развивается депрессия, иногда наблюдаются психозы, неврозы, спутанность сознания, сонливость, усталость, парестезии.

В результате прямого действия ПТГ на почки, у больного развиваются полиурия и полидипсия.

При поражениях ЖКТ помимо гиперкальциемии, сопровождающейся атеросклерозом и кальцификацией сосудов (трофический фактор), играет

роль усиление секреции соляной кислоты и пепсина. При эрозивно-язвенном поражении желудка или двенадцатиперстной кишки больного беспокоят различной интенсивности боли в животе, возможно развитие запоров, тошноты.

Необходимо отметить, что при раннем выявлении заболевания не все пациенты имеют классические симптомы (нефролитиаз, остеолитические поражения костей), чаще появляются неопределенные симптомы, вызванные гиперкальциемией (усталость, слабость, умеренная депрессия, неопределенная боль в животе, запоры). Патогенез клинических проявлений первичного гиперпаратиреоза представлен на *рис. 2.2*.

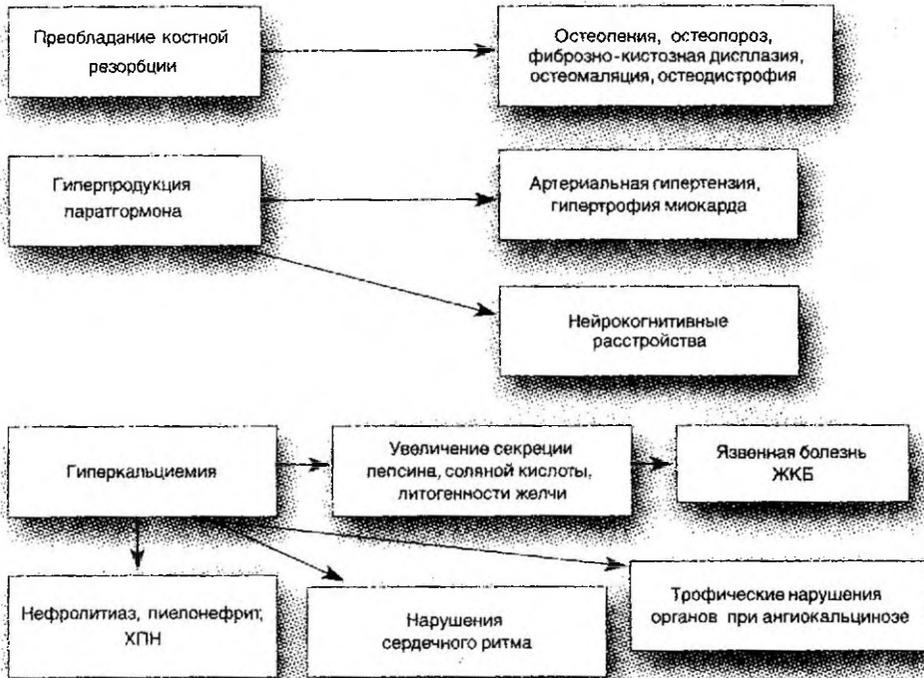


Рис. 2.2. Патогенез клинических проявлений первичного гиперпаратиреоза.

## Диагностика

### Лабораторная диагностика

При ПГПТ происходит усиление секреции ОЩЖ ПТГ, что приводит к повышению концентрации кальция крови. Повышается концентрация как ионизированной фракции кальция в сыворотке, так и общего кальция (кальция, связанного с белком). Содержание ПТГ при малосимптомных формах ГПТ

может оставаться в пределах нормы или превышать ее незначительно, а при ПГПТ с выраженными клиническими проявлениями превышать норму в 2–5 и более раз.

ОЩЖ секретируют как интактную, активную фракцию ПТГ (аминокислоты с 1 по 84), так и неактивные фрагменты. Интактный ПТГ расщепляется в печени и почках на биологически активный N-концевой фрагмент и неактивный C-концевой фрагмент. Период полужизни и циркуляции этих фрагментов значительно превышает эти показатели для интактного ПТГ.

Удельный вес интактного ПТГ в циркуляции иммунореактивного ПТГ составляет от 5 до 30%, C-концевого (неактивного) фрагмента — от 70 до 95%, биологически активный N-концевой фрагмент представлен ничтожно малой частью — несколько десятых процента. Период полужизни интактного ПТГ сыворотки составляет 2–4 мин. Неактивный C-концевой фрагмент циркулирует до 40 мин.

Определение интактного ПТГ (фрагмент пептида с 1 по 84 аминокислоту) возможно иммунорадиометрическим методом (ИРММ) и иммунохемилюминесцентным методом (ИХЛМ). Оба метода показывают сходные результаты, однако иммунохемилюминесцентный занимает меньше времени и более экологичен. Другие методики определения ПТГ специфичны для средней части молекулы ПТГ, в связи с чем определяют не только интактный ПТГ, но и неактивные метаболиты (т.е. общую концентрацию ПТГ).

При нормокальциемии нормальный диапазон концентрации интактного ПТГ — 10–65 пг/мл (1–6,8 пмоль/л) и 18–120 пмоль/л для методов, определяющих суммарную общую концентрацию ПТГ. Результаты этих двух методов должны быть интерпретированы в зависимости от клинической ситуации. Безусловно, предпочтительнее определение интактного ПТГ, так как, во-первых, концентрация интактного ПТГ при ГПТ достаточно высока, а во-вторых, повышение общей концентрации ПТГ не специфично для ГПТ и встречается при гиперкальциемии иного (например, опухолевого) генеза.

Основное проявление ПГПТ — гиперкальциемия, в связи с чем дифференциальную диагностику проводят с другими гиперкальциемическими состояниями (табл. 2.1).

Таблица 2.1.

## Патологические состояния, характеризующиеся гиперкальциемией

Первичное поражение око- лощитовидных желез	а) первичный гиперпаратиреоз (аденома, рак или гиперплазия парашитовидных желез) б) гиперпаратиреоз в рамках синдрома МЭН
Злокачественные новообра- зования	а) остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости б) псевдогиперпаратиреоз при эктопической секреции ПТГ опухолью в) гематологические злокачественные процессы (миеломная болезнь, лимфома, лейкоз, лимфогранулематоз)
Почечная недостаточность	а) адинамическая костная болезнь б) третичный гиперпаратиреоз

Таблица 2.1. Окончание

Заболевания эндокринной системы	а) тиреотоксикоз
	б) акромегалия
	в) хроническая надпочечниковая недостаточность
Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия	—
Медикаментозные гиперкальциемии	а) передозировка витаминов D и A
	б) препараты лития
	в) тиазидные диуретики
	г) молочно-щелочной синдром
Иммобилизация	а) переломы костей
	б) соматические заболевания, сопровождающиеся длительной гиподинамией

Наиболее частыми причинами гиперкальциемии оказываются ПГПТ и злокачественные новообразования. Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях может быть связана с продукцией опухолью ПТГ-подобного гормона (в некоторых источниках — ПТГ-подобного пептида). При этом клинические проявления могут выражаться в появлении костных литических метастазов. У пациентов с гиперкальциемией опухолевого генеза, как правило, низкая концентрация ПТГ, в отличие от пациентов с ПГПТ. Тем не менее в редких случаях может наблюдаться эктопическая продукция ПТГ опухолями яичников или легких.

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (СГГ) характеризуется инактивирующей мутацией в кальций-чувствительном рецепторе в околощитовидных железах и в почках. Этому заболеванию свойственно наличие гиперкальциемии у родственников, особенно у детей, отсутствие клинических симптомов и признаков гиперкальциемии (анорексии, миопатии, полиурии). Для СГГ, в отличие от ПГПТ, характерна гипокальциурия как в суточной экскреции, так и в разовой порции мочи натошак по отношению к концентрации креатинина, нормальная концентрация ПТГ обнаруживается у 85% пациентов. Пациентов с СГГ рассматривают как лиц с наследственным доброкачественным заболеванием, не нуждающихся в проведении паратиреоидэктомии.

Рекомендации по проведению дифференциальной диагностики ПГПТ с вторичным и третичным ГПТ представлены в *табл. 2.2*.

Таблица 2.2.

Концентрация паратиреоидного гормона, кальция и фосфора в крови при различных формах гиперпаратиреоза

	ПТГ	Кальций	Фосфор
Первичный	↑Н	↑	↓
Вторичный	↑↑	↓Н	↑Н
Третичный	↑↑↑	↑	↑Н

Примечания:

↓ — сниженная концентрация, Н — нормальный показатель, ↑ — повышенное содержание, ↑↑ — значительно повышенная, ↑↑↑ — резко повышенная (в 10–20 раз).

## Топическая диагностика

К сожалению, в предоперационном периоде установить локализацию опухоли ОЩЖ возможно лишь у 80–85% больных. Обязательным для достижения этой цели должно быть использование сочетания УЗИ с частотой датчика 10 МГц и сцинтиграфии с  $^{201}\text{Tl}$  или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , а в случае загрудинного расположения опухоли и КТ. Необходимо отметить, что радионуклидное исследование более информативно при аденомах и карциномах ОЩЖ, и, к сожалению, часто бессильно при гиперплазии ОЩЖ. В алгоритм топической диагностики большинство специалистов включают методику интраоперационного УЗИ. Наиболее актуальна проблема предоперационной и интраоперационной топической диагностики у больных с рецидивом ПГПТ, которые ранее перенесли хирургическое вмешательство на ОЩЖ или на щитовидной железе. При проведении первичной операции опытный хирург в 90–95% случаев может установить локализацию опухоли интраоперационно.

### Типичные диагностические ошибки

Основные ошибки в диагностике ПГПТ связаны, с одной стороны, с многообразием клинической картины, с другой — с отсутствием обязательного рутинного определения концентрации кальция и фосфора в крови при рецидивирующей язвенной болезни, мочекаменной болезни, инсипидарном (гиперосмолярном) синдроме.

- Достаточно часто у пожилых пациентов ПГПТ не диагностируют при наличии диффузного остеопороза, и они длительно лечатся по поводу остеопороза, необоснованно получая препараты кальция и витамина D.
- Зачастую врачи травматологи-ортопеды у пациентов с костной формой ПГПТ при наличии костных кист и эпюлидов ошибочно диагностируют костные опухоли (чаще всего остеобластокластомы) и необоснованно подвергают их хирургическому лечению.
- Поздно диагностируют висцеральные формы ПГПТ, протекающие с клинической картиной рецидивирующей почечно-каменной болезни, когда пациенты годами и десятилетиями наблюдаются у урологов, подвергаются многочисленным оперативным вмешательствам. К сожалению, на обследование к эндокринологам их направляют уже при развитии ХПН, когда при дообследовании выявляют гиперпаратиреоз с аденомой, как правило первичный, иногда на стадии трансформации в третичный. Хирургическое лечение в таких случаях не дает такого положительного эффекта, как у пациентов без ХПН.
- При выраженной картине инсипидарного синдрома, несмотря на наличие миопатии, почечных или костных проявлений, выставляют диагноз сахарного диабета, и пациенты долго и безуспешно получают адиуретин<sup>®</sup> или минирин<sup>®</sup> (десмопрессин), а признаки ПГПТ продолжают прогрессировать.

## Лечение

### Медикаментозное лечение

В том случае, когда отсутствуют показания к операции, при бессимптомном или малосимптомном ПГПТ, а также когда оперативное лечение невозможно по

каким-либо соображениям (например, тяжелые сопутствующие заболевания), возможно медикаментозное лечение.

- Заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе приводит к уменьшению скорости резорбции костной ткани. Тем не менее, учитывая осложнения (увеличение риска развития рака молочной железы и ишемической болезни сердца), эта терапия не должна быть основной для женщин с ГПТ.
- Высокоэффективно лечение бисфосфонатами — мощными ингибиторами резорбции кости. Доказано, что применение этих препаратов на протяжении нескольких лет повышает минеральную плотность костной ткани, в том числе у пациентов с выраженными нарушениями остеогенеза.
- Возможно, основное место в лечении ГПТ займут «кальциймиметики» (модуляторы кальциевых рецепторов). Препараты эффективно снижают концентрацию ПТГ, лишь незначительно изменяя концентрацию кальция и фосфора. Они доказали эффективность в лечении малоактивных форм ГПТ.

В сочетании с фармакотерапией необходимо принимать профилактические меры, а также исключить те факторы, которые усугубляют течение ГПТ:

- следует отказаться от приема тиазидных диуретиков, карбоната лития;
- стоит повысить уровень физической активности для уменьшения резорбции костной ткани;
- для снижения риска нефролитиаза необходимо следить за адекватным диурезом (употреблять 1200–1500 мл воды в сутки);
- необходима умеренная кальциевая диета (1000 мг/сут) — неадекватное поступление кальция с пищей нежелательно, так как недостаток его может привести к увеличению секреции ПТГ, а избыток — усилить гиперкальциемию, особенно на фоне приема активных форм витамина D;
- необходимо принимать витамин D (400–600 МЕ ежедневно), так как его дефицит стимулирует выработку ПТГ.

При динамическом наблюдении необходимо раз в 6 мес контролировать концентрацию кальция в крови и моче, каждые 12 мес определять концентрацию креатинина в крови, выполнять денситометрию.

При гиперкальциемическом кризе лечение начинают с инфузионной терапии. После восстановления объема внеклеточной жидкости и устранения гипонатриемии следует установить причину гиперкальциемии и, если нет почечной недостаточности, назначить фуросемид (для усиления экскреции кальция). Во многих случаях инфузионная терапия (до 8 л в сутки) и внутривенное введение фуросемида (по 100 мг 2 раза в сутки) позволяют нормализовать концентрацию кальция в крови. Независимо от причины гиперкальциемии, эффективны короткие курсы митомидина (25 мкг/кг массы тела в сутки внутривенно), кальцитонина (4 ЕД/кг массы тела подкожно каждые 12 ч), фосфата калия или фосфата натрия (внутривенно). При надпочечниковой недостаточности, гипервитаминозах А и D, а также при саркоидозе назначают глюкокортикоиды. Для длительного лечения назначают фосфат калия или натрия внутрь. Препараты можно принимать до тех пор, пока концентрация фосфата в сыворотке остается в пределах нормы (или даже несколько превышает верхнюю границу нормы) и сохраняется нормальная функция почек. Для лечения пожилых женщин иногда используют эстроге-

ны в сочетании с фуросемидом и фосфатами. У некоторых больных весьма эффективны бисфосфонаты.

## Оперативное лечение

### Показания к паратиреоидэктомии

Паратиреоидэктомия (ПТЭ) не входит в число неотложных хирургических вмешательств; ее проводят после того, как установлен и окончательно подтвержден диагноз. Операция показана при клинически явном ПГПТ с признаками поражения органов-мишеней, что подтверждено с помощью инструментальных методов исследования. Выявление бессимптомного ГПТ чаще происходит случайно на основании изменений лабораторных показателей (повышение концентрации кальция, ПТГ, щелочной фосфатазы, гиперкальциурия и т.д.), обнаружения увеличенной (увеличенных) ОЩЖ или при изменениях в органах и системах, на основании чего можно заподозрить наличие ГПТ. Пациенты с малосимптомным или бессимптомным ГПТ как и с ПГПТ чаще всего имеют одну аденому ОЩЖ.

*Показания к паратиреоидэктомии при бессимптомном гиперпаратиреозе*

- Повышение концентрации кальция в крови на 0,25 ммоль/л и более от верхней границы нормы.
- Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин.
- Прогрессирующий остеопороз (Tscore < -2,5).
- Возраст моложе 50 лет.
- Невозможность дальнейшего динамического наблюдения.

**Противопоказания** для оперативного лечения стандартные (наличие тяжелых сопутствующих заболеваний). В этом случае проводят консервативное лечение.

Беременных с ПГПТ оперируют во II триместре. При гиперкальциемическом кризе операцию начинают немедленно после подтверждения диагноза (предварительно восстанавливают объем внеклеточной жидкости и нормализуют диурез).

### Объем операции

Адекватность хирургического вмешательства верифицируют с помощью интраоперационного исследования интактного ПТГ сыворотки через 15–30 мин после выполнения запланированного объема операции. Операцию считают успешной при снижении концентрации интактного ПТГ более чем на 50% (в том числе и при малосимптомных формах ПГПТ).

*Наиболее предпочтительный алгоритм определения адекватного объема вмешательства (по результатам ревизии)*

- Если выявлено увеличение одной железы, что встречается у 85% больных ПГПТ, удаляют пораженную железу. Если при интраоперационном определении концентрации ПТГ не происходит его снижения, необходимо провести дополнительную ревизию остальных ОЩЖ.
- При синдромах МЭН 1-го и 2-го типа и при гиперплазии всех ОЩЖ (12% случаев) возможны два тактических варианта:
  - первый — удаляют 3 железы и проводят субтотальную резекцию четвертой, наименьшей по размеру и наиболее доступной железы;

- второй вариант — удаляют все железы и проводят аутотрансплантацию ткани одной, наименее измененной железы, в мышцу предплечья.
- Если опухоль прорастает в окружающие ткани, следует заподозрить рак ОЩЖ. В этом случае пораженную железу удаляют вместе с долей щитовидной железы, рассматривают вопрос о регионарной лимфаденэктомии. Рак ОЩЖ нужно исключить у каждого больного с тяжелой гиперкальциемией и пальпируемой ОЩЖ.

При выполнении субтотальной ПТЭ или ПТЭ с аутотрансплантацией необходимо срочное гистологическое исследование удаленных ОЩЖ. Проведение этого исследования продиктовано необходимостью криоконсервации микроскопически наименее измененных ОЩЖ (при развитии стойкого гипопаратиреоза проводят трансплантацию фрагментов удаленных ОЩЖ в мышцу).

Ключ к выбору адекватного объема оперативного лечения ПГПТ в руках опытного хирурга — сочетание предоперационного УЗИ, сцинтиграфии и интраоперационного УЗИ. Чувствительность комплексного сочетания этих методов достигает 99%.

Чувствительность интраоперационного определения концентрации ПТГ достигает 99,5%. Применение этого метода позволяет снизить число рецидивов ПГПТ в 3–5 раз.

Среди осложнений ПТЭ необходимо отметить кровотечение, повреждение возвратного гортанного нерва, персистирующий гипопаратиреоз. У больных, страдавших до операции тяжелой гиперкальциемией с поражением костей, может развиваться синдром «голодных костей» — тяжелая гипокальциемия, вызванная быстрым поглощением кальция остеобластами. Редким осложнением становится гипомagnesемия, возникающая менее чем у 2% больных.

## Прогноз

Большинство клинических симптомов ПГПТ после успешного оперативного вмешательства подвергается обратному развитию. После хирургического лечения ПГПТ, т.е. после устранения гиперсекреции ПТГ, отмечается достаточно быстрое обратное развитие клинической симптоматики и биохимических показателей. Так, концентрация кальция в крови возвращается к норме через несколько часов (максимум несколько дней) после операции. После адекватно проведенного хирургического лечения в большинстве случаев в течение 6–12 мес (и более) имеет место гипокальциемия, требующая применения витамина D или его активных метаболитов, и препаратов кальция. Гипофосфатемия и высокая активность щелочной фосфатазы нормализуются в течение 6–8 мес.

У 90% пациентов с нефролитиазом камнеобразование прекращается.

Значительно улучшается состояние костной системы. В течение года после ликвидации ПГПТ наблюдается значительное увеличение минеральной плотности костной ткани (на 14–25%), у трети больных эти показатели нормализуются, а остальные пациенты с остеопорозом переходят в категорию остеопении. Трудоспособность восстанавливается, если до лечения не было выраженных деформаций скелета или тяжелого поражения почек, приведшего к хронической почечной недостаточности.

## Вторичный гиперпаратиреоз

### Эпидемиология

Наиболее частая причина развития вторичного гиперпаратиреоза — ХПН. Частота встречаемости вторичного гиперпаратиреоза среди пациентов с ХПН, получающих лечение перитонеальным или гемодиализом, составляет от 45 до 70%. Адинамическая костная болезнь (АКБ), проявляющаяся понижением концентрации ПТГ, не соответствующим фазе ХПН, отмечается у 25–30% пациентов. Наиболее часто АКБ развивается у пациентов с ХПН на фоне сахарного диабета. У пациентов с ХПН на додиализной стадии также высока частота вторичного гиперпаратиреоза. Около 60% пациентов с концентрацией креатинина от 150 до 400 мкмоль/л имеют концентрацию интактного ПТГ более 200 пг/мл.

### Этиология

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) характеризуется избыточной секрецией ПТГ в ответ на гипокальциемию, гиперфосфатемию и низкую концентрацию кальцитриола. Все это имеет место при ХПН, которая остается наиболее частой причиной ВГПТ. К другим, более редким, причинам ВГПТ относятся мальабсорбция пищевого кальция при заболеваниях ЖКТ, дефицит витамина D или нарушения его метаболизма, высокая экскреция кальция почками.

### Патогенез вторичного и третичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности

Уменьшение массы действующих нефронов при ХПН ведет к гиперфосфатемии, сопровождающейся реципрокным снижением концентрации ионов кальция в крови. Гипокальциемия и гиперфосфатемия стимулируют синтез ПТГ ОЩЖ. Кальций воздействует на процессы синтеза ПТГ через кальциевые рецепторы, представленные в ОЩЖ, количество и чувствительность которых прогрессивно уменьшаются. При нарастании ХПН возникает дефицит синтезируемого в почках кальцитриола, а также уменьшается число рецепторов к кальцитриолу в ОЩЖ. В результате ослабевает супрессивный эффект кальцитриола на синтез и секрецию ПТГ и возникает резистентность костей скелета к действию ПТГ, что также сопровождается гиперсекрецией ПТГ. Дефицит кальцитриола уменьшает всасывание кальция в кишечнике, приводит к гипокальциемии и развитию остеомалации. Гипокальциемия дополнительно стимулирует выработку ПТГ, что способствует усиленной костной резорбции и разрушению кости. Длительная стимуляция секреции ПТГ приводит к гиперплазии ОЩЖ. С течением времени в гиперплазированных железах появляются клетки, автономно продуцирующие ПТГ, развивается аденоматозная трансформация ОЩЖ, что является сутью третичного ГПТ. Необходимо понимать, что основным диагностический симптом третичного ГПТ — гиперкальциемия (при отсутствии передозировки препаратов кальция), так как именно гиперкальциемия указывает на отсутствие обратной отрицательной связи в выработке ПТГ ОЩЖ. Для постановки диагноза третичного ГПТ наличие макроскопически «лидирующей» аденомы

необязательно. Патогенез вторичного и третичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности представлен на *рис. 2.3*.

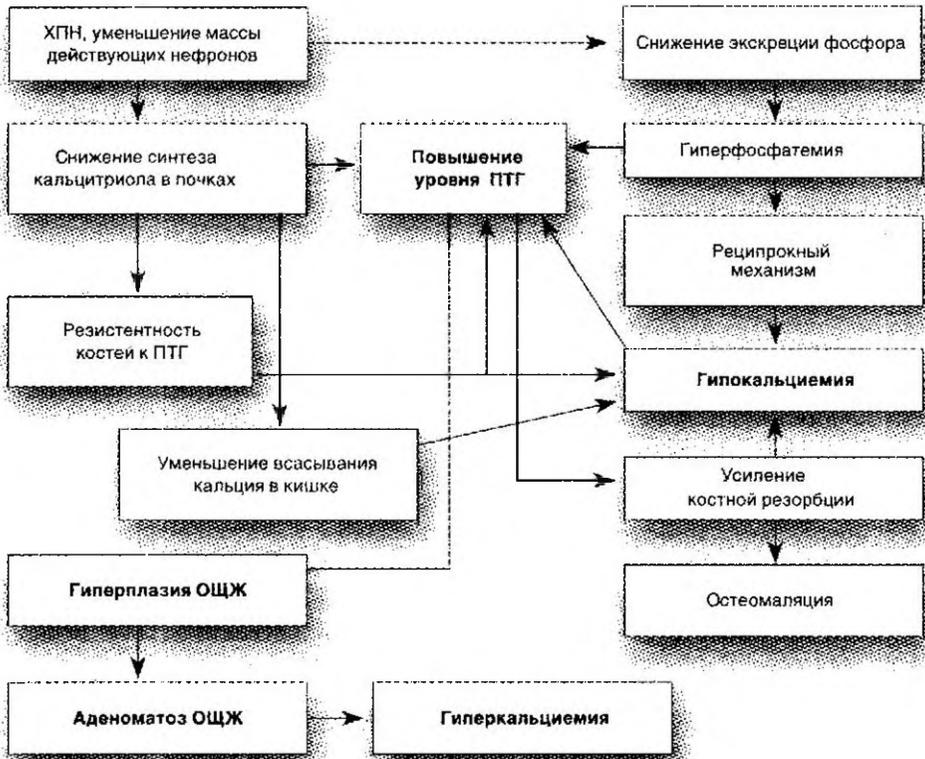


Рис. 2.3. Патогенез вторичного и третичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности.

## Клиническая картина

К основным формам почечных остео дистрофий, обусловленных развитием ВГПТ, относятся фиброзный остеит и остеомаляция.

### Фиброзный остеит

Заболевание длительно протекает бессимптомно. С прогрессированием заболевания могут появляться боли в костях, кожный зуд, миопатия, диффузная кальцификация, кальцифилаксия. При тяжелом гиперпаратиреозе возникают переломы костей, костные деформации. Усугубляется анемия, обусловленная, с одной стороны, фиброзом костного мозга, с другой — нарушением синтеза

эритропоэтина при ХПН. Для стадии ВГПТ, протекающей с проявлениями фиброзного остейта, характерна высокая концентрация ПТГ (более 500 нг/мл), высокая активность щелочной фосфатазы, гиперфосфатемия.

### Остеомаляция

Характеризуется прежде всего нарушениями минерализации, при этом процессы ремоделирования костной ткани резко замедлены. Максимальной выраженности ВГПТ достигает у больных, длительно находящихся на гемодиализе, в то время как первые признаки остеомаляции проявляются уже на начальных стадиях ХПН. Во время гемодиализа дополнительное неблагоприятное влияние на скелет оказывает аккумуляция в организме алюминия, который попадает туда при приеме содержащих алюминий гелей, некоторых растворов и с неочищенной от алюминия водопроводной водой, используемой для гемодиализа. В настоящее время алюминиевый генез остеомаляции встречается редко. Для клинической картины характерны интенсивные оссалгии, частые патологические переломы в сочетании с поражением центральной нервной системы. Изменения в костях могут доходить до угнетения кроветворения. Энцефалопатия варьирует от бессимптомных изменений на электроэнцефалограмме до диализной деменции.

### Диагностика

#### Лабораторная диагностика

Определение в крови концентрации фосфора, общего и ионизированного кальция, общей активности щелочной фосфатазы, концентрации ПТГ позволяет оценить тяжесть нарушений фосфорно-кальциевого обмена, их направленность. Эти диагностические исследования обязательны для определения лечебной тактики и динамического контроля эффективности проводимого лечения. При ВГПТ наблюдается умеренная гипокальциемия или нормальная концентрация общего кальция. Учитывая возможность гипопротеинемии, нарушений кислотно-щелочного равновесия при заболеваниях, приводящих к ВГПТ (ХПН, синдром мальабсорбции и др.), обязательно следует определять концентрацию ионизированного кальция. Содержание фосфора в крови при ВГПТ, обусловленным ХПН, чаще повышено. При ВГПТ, этиологической причиной которого стало заболевание ЖКТ, концентрация фосфора в крови обычно нормальная или пониженная.

Оценивать секрецию ПТГ у пациентов с ХПН следует путем определения концентрации интактного (1–84) ПТГ методом радиоиммунологического анализа или иммунофлюоресценции. Для поддержания процесса ремоделирования костной ткани у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, содержание ПТГ в крови должно быть в 2–3 раза выше, чем у здоровых — примерно 130–260 пг/мл. Наиболее информативным для прогноза тяжести ВГПТ считают определение концентрации ПТГ и активности ЩФ, а также произведения концентрации кальция на концентрацию фосфора в крови. Произведение концентрации кальция на концентрацию фосфора в норме должно быть до 4,5 при измерении в миллимолях на литр (ммоль/л).