

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ  
И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ им. Н.Н. Александрова»**

---

УДК 616.441–006–07–089(476)

**ШЕПЕТЬКО Михаил Николаевич**

**СУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕВОТИРОКСИНОМ  
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.00.14 – онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Минск 2006

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет».

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор Демидчик Ю.Е., заведующий кафедрой онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор Прохорова В.И., заведующая отделом лабораторных методов диагностики ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

доктор медицинских наук, профессор Луд Н.Г., заведующий кафедрой онкологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится 22 февраля 2006 г. в 16.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, г. Минск, п/о Лесной-2, тел. 287-95-61).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2006 г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент

Н.А. Артемова

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы диссертации**

Рак щитовидной железы часто встречается на территории Республики Беларусь. В 2004 г. показатель заболеваемости достиг 10,7:100 000 населения. За период с 1990 г. до настоящего времени количество первичных случаев этой опухоли увеличилось в 9 раз [1].

По нашим данным, в течение последних 19 лет радикальное лечение проведено более чем у 12 тысяч больных, преимущественно с опухолями фолликулярного происхождения. Известно, что пятнадцатилетняя выживаемость у них превышает 90 % [2; 10].

Таким образом, число лиц, перенесших тотальную тиреоидэктомию, в общей популяции продолжает накапливаться. Практически это означает, что увеличивается число больных трудоспособного возраста, получающих гормонотерапию с супрессивной или заместительной целью, а проблема в целом приобретает медико-социальное значение.

Следующие положения послужили основанием для данного исследования:

1. До настоящего времени нет достоверной информации о том, что вероятность прогрессирования дифференцированного рака щитовидной железы коррелирует с концентрацией тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ).
2. Среди клиницистов нет единой точки зрения в отношении оптимальной степени подавления ТТГ в зависимости от характера операции и степени распространения опухоли.
3. Нет данных о причинах и частоте нерезультативных случаев супрессивной терапия тироксином, а также не имеется сведений о целесообразности и возможных способах медикаментозной коррекции резистентности к тироксину.

### **Связь работы с научными программами и темами**

Работа выполнялась в рамках следующих НИР:

1. «Разработать и внедрить метод контролируемой гормонотерапии у больных гипотиреозом» (грант № В 95-9-1100-10, Белорусский фонд Сороса, 1996–1997 гг.)
2. «Разработать и внедрить методы контролируемой гормонотерапии у больных раком щитовидной железы, перенесших тотальную тиреоидэктомию» (номер гос. регистрации 19982022, 1997–2000 гг.).
3. «Разработать критерии для медико-социальной экспертизы больных раком щитовидной железы на основе международной классификации и номенклатуры нарушений ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности» (1999–2000 гг.)
4. «Разработать тест-систему для иммуноферментного определения тиреотропного гормона гипофиза человека и организовать его производство» (номер гос. регистрации 200419, 2003–2005 гг.)
5. «Изучить эффективность лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы после Чернобыльской катастрофы» (номер гос. регистрации 20043763, 2004–2005 гг.)

### **Цель и задачи исследования**

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** состоит в оптимизации метода послеоперационной гормонотерапии больных папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы.

Для достижения цели определены следующие задачи:

1. Изучить эффективность послеоперационного мониторинга тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) у больных раком щитовидной железы.
2. Оценить противоопухолевую эффективность супрессивной терапии тироксином.
3. Разработать способ оценки периферической резистентности к тиреоидным гормонам для индивидуализации супрессивной терапии у больных раком щитовидной железы.

4. Разработать отечественную тест-систему для иммуноферментного определения тиреотропного гормона гипофиза.

### **Научная новизна работы**

Впервые на большом клиническом материале показано, что послеоперационный гипотиреоз у больных папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы достоверно сопряжен с повышенным риском отдаленного метастазирования и коротким безрецидивным периодом. Вероятность локального рецидива заболевания обусловлена исходной степенью распространения опухоли и характером оперативного вмешательства.

Установлено, что назначение тироксина в стандартных дозах 2,0–2,5 мкг/кг/сутки позволяет достичь супрессии тиреотропного гормона гипофиза только в 50 % наблюдений.

На основании изменения интенсивности метаболических процессов, липидного обмена и модификации активности ферментов белкового метаболизма впервые определены синдромы низкой и высокой периферической резистентности к тиреоидным гормонам у больных раком щитовидной железы.

Доказано, что причиной неудовлетворительной супрессии ТТГ может быть снижение чувствительности тканей к назначению экзогенных тиреоидных гормонов. В такой ситуации постепенное снижение концентрации ТТГ в крови не может быть достигнуто нарастающими дозами левотироксина.

### **Практическая значимость работы**

Показано, что для больных раком щитовидной железы после операции необходим строгий динамический контроль уровней ТТГ и тиреоглобулина, а корректный подбор дозы тироксина должен учитывать не только массу тела и возраст, но также характер оперативного вмешательства и половую принадлежность больного.

Вопросы индивидуализации гормонотерапии следует обосновывать изменениями метаболических процессов, которые контролируются непосредственно тироксином. Предложен новый принцип оценки периферической чувствительности организма гормонам, основанный на анализе сопряжения между содержанием тиреоидных гормонов и показателями липидного обмена.

Разработана отечественная тест-система для иммуноферментного определения тиреотропного гормона гипофиза.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Послеоперационные уровни тиреотропного гормона гипофиза подвержены значительным колебаниям. Супрессия ТТГ достигается только в 50% наблюдений. Вероятность отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы повышена при гипотиреозе, метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов, молодом возрасте больных и повышенной концентрации тиреоглобулина. Продолжительность безрецидивного периода у больных раком щитовидной железы с метастатическим поражением отдаленных органов определяется отсутствием клинико-лабораторного гипотиреоза и исходным состоянием регионарных лимфатических узлов.

2. Эффективность гормонотерапии тироксином зависит от индивидуальных особенностей метаболизма больного. Определение показателя ТГ позволяет индивидуализировать показания к этому методу лечения.

### **Личный вклад соискателя**

Участие автора в выполнении диссертационной работы заключалось в выполнении хирургических вмешательств, послеоперационном ведении, наблюдении и обследовании больных раком щитовидной железы, создании базы данных, статистической обработке и анализе материала.

### Опубликованность результатов

Основные положения диссертации опубликованы в 16 печатных работах (3 журнальные статьи, 4 статьи в научных сборниках, 5 тезисов докладов, 3 методических рекомендации).

По материалам работы получено авторское свидетельство № 5981 от 13.11.2003 г. «Способ оценки периферической чувствительности тканей к тиреоидным гормонам». Изданы методические рекомендации: «Гормональная терапия тироксином у больных раком щитовидной железы» (Минск, 1998) [15], «Хирургическое лечение больных раком щитовидной железы» (Минск, 1999) [14], «Медицинская реабилитация больных раком щитовидной железы и подходы к медико-социальной экспертизе» (Минск, 2000) [16].

### Апробация результатов диссертации

<i>Научный форум</i>	<i>Год, место проведения</i>
1. Конференция молодых ученых	1998, Минск, Беларусь
2. Конференция молодых ученых	1999, Витебск, Беларусь
3. Научно-практическая конференция «Клиническая онкология»	1999, Минск, Беларусь
4. Научная сессия Белорусского государственного медицинского университета	1999–2001, 2005 Минск, Беларусь
5. Конференция МАГАТЭ «Терапевтическое применение радиофармакологических препаратов»	1999, Хайдарабад, Индия
6. Научно-практический семинар «Узловые новообразования щитовидной железы»	2001, Минск, Беларусь

7. Научно-практическая конференция «Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы. 15 лет спустя»	2001, Гомель, Беларусь
8. Научно-практический семинар эндокринологов Гомельской области	2001, Гомель, Беларусь
9. Научно-практический семинар эндокринологов Гродненской области	2001, Гродно, Беларусь
10. Научно-практический семинар эндокринологов Брестской области	2002, Брест, Беларусь
11. XII съезд хирургов Республики Беларусь	2002, Минск, Беларусь
12. Рабочее совещание национальных экспертов ВОЗ	2003, Женева, Швейцария
13. 47-й съезд японской тиреоидологической ассоциации	2004, Маебаси, Япония

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и списка литературы, включающего 113 источников. Работа изложена на 111 страницах (из них 94 страницы текста), иллюстрирована 33 таблицами и 32 рисунками.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Материалом диссертации послужили 675 наблюдений рака щитовидной железы, собранных за период с 1993 по 2002 гг.

Возраст больных варьировал от 4,2 до 72,2 лет, составляя в среднем  $22,6 \pm 0,5$  года. Лиц мужского и женского пола было 179 (26,5 %) и 496 (73,5 %) соответственно (соотношение 1:2,8).

Основной контингент составили больные папиллярным раком с размером опухолевого узла менее 20 мм в наибольшем измерении, солитарным интратиреоидным характером роста. В 2/3 наблюдений отмечалось исходное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Отдаленные метастазы при поступлении в стационар выявлены в 7 (1,0 %) случаях.

Всем больным проведено хирургическое лечение, соответствующее степени распространения опухоли. В большинстве наблюдений выполнялась тотальная тиреоидэктомия и двусторонняя латеральная шейная лимфодиссекция [14].

В дальнейшем пациентам назначалась супрессивная терапия тироксином в суточной дозе 2–3 мкг/кг в соответствии с официальными рекомендациями Минздрава [16].

Оценка результатов гормонотерапии основывалась на изучении следующих показателей:

1. Степень супрессии ТТГ и концентрация ТГ.
2. Значения общих и свободных фракций Т3 и Т4.
3. Наличие или отсутствие признаков прогрессирования заболевания.
4. Продолжительность безрецидивного периода.
5. Выживаемость больных.

Для анализа данных использовали лицензионные программы SPSS 12,0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA, GS-35F-5899H) и Statistica 6,0 (Stat Soft, GS-35F-5899H).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Средняя продолжительность периода наблюдения составила  $85,6 \pm 12,2$  мес. Более 5 и 10 лет от начала специального лечения прослежено 412 (61,0 %) и 199 (29,5 %) больных соответственно.

В течение указанного срока прогрессирование заболевания диагностировано в 76 (11,2 %) случаях, в том числе рецидив рака на шее выявлен в 44

(6,5 %) наблюдениях, а отдаленные метастазы определены у 25 (3,7 %) больных. В 7 (1,0 %) случаях имело место сочетание локального и отдаленного вариантов возобновления опухолевого роста

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов оказалась наиболее частым проявлением рецидива заболевания, которое в самостоятельном варианте или в сочетании с другими признаками прогрессирования опухоли, диагностировано у 45 (6,7 %) больных. Средняя длительность безрецидивного периода в этих случаях составила  $89,9 \pm 12,7$  мес.

Рецидивы рака в остатках щитовидной железы установлены в 13 (1,9 %) наблюдениях. Необходимо отметить, что у 11 больных данный вариант прогрессирования возник в сроки более 5 лет после лечения.

Метастазы в легких диагностированы у 32 (4,7 %) больных, в большинстве случаев диагноз устанавливался в течение первого года наблюдения.

При рецидивах заболевания на шее больным производились повторные хирургические вмешательства в объеме латеральной лимфодиссекции на одной или обеих сторонах шеи, а если характер первой операции был органосохраняющим, то обязательно удалялись остатки ткани щитовидной железы. Всего произведено 52 повторных вмешательства у 44 больных. За рассматриваемый период умерло 5 (0,7 %) больных, в том числе от отдаленных метастазов рака щитовидной железы один.

### **Послеоперационный мониторинг ТТГ и тиреоглобулина**

В течение периода наблюдения произведено 4638 исследований ТТГ. Количество обследований одного больного варьировало от 3 до 23 раз.

Отмечалась большая вариабельность уровня тиреотропина от 0,0 до 326,0 мМЕ/мл, а показатели супрессии соответствовали искомым значениям (<0,3 мМЕ/мл) только в 2012 (43,4 %) анализах.

Увеличение суточной дозировки тироксина на 25–50 мкг во многих случаях приводило к быстрому снижению концентрации ТТГ. Однако у части больных эффективной супрессии все же не наблюдалось.

Так, на фоне регулярных приемов тироксина в 2135 (46,0 %) исследованиях концентрация ТТГ соответствовала значениям 0,3–5,0 мМЕ/мл, что не отвечало задачам проводимого лечения, а в 491 (10,6 %) анализе получены показатели, характерные для гипотиреоза (ТТГ > 5,0 мМЕ/мл) (табл. 1).

Таблица 1

## Степень супрессии ТТГ

Уровень ТТГ мМЕ/мл			
≤0,1	От 0,1 до 0,3	от 0,3 до 5	≥5
<b>После тотальной тиреоидэктомии</b>			
737 (22,1%)	839 (25,1%)	1332 (39,9%)	430 (12,9%)
<b>После гемитиреоидэктомии или субтотальной резекции щитовидной железы</b>			
147 (11,3%)	289 (22,2%)	803 (61,8%)	61 (4,7%)

Установлено, что концентрация тиреотропина достоверно коррелирует с процентом остаточной тиреоидной ткани по результатам радиойодтеста, концентрацией тиреоглобулина, Т4, св.Т4, Т3, возрастом и массой тела больного. Приведенные взаимосвязи характерны как для контингента больных, перенесших тотальную тиреоидэктомию, так и для выборки, подвергнутой органосохраняющим операциям.

Таким образом, после тотальной тиреоидэктомии в младших возрастных группах при наличии остаточной ткани щитовидной железы супрессивная терапия тироксином менее результативна. Чем меньше масса тела, тем выше концентрация ТТГ. Чем выше доза назначаемого тироксина, тем эффективнее подавляется уровень тиреотропного гормона в послеоперационном периоде.

По результатам статистического анализа следует обратить внимание на один важный факт. После тотальной тиреоидэктомии в периферическом кровотоке во многих случаях надолго сохраняется остаточная секреция тиреоглобулина (в наших наблюдениях до 13 лет от даты операции).

Логично предположить, что после удаления всей щитовидной железы в сыворотке должны содержаться только следы этого бека. Однако «всплески» с концентрацией ТГ более 1 нг/мл отмечались у всех больных данной выборки в 1108 лабораторных исследованиях.

После гемитиреоидэктомии и субтотальной резекции щитовидной железы секреция ТГ была достоверно большей (табл. 2).

Поскольку ТГ синтезируется тиреоцитами или клетками дифференцированного рака, его появление в сыворотке после тотальной тиреоидэктомии должно свидетельствовать о возобновлении опухолевого роста. Практический опыт показывает, что во многих наблюдениях эти данные оказываются обоснованными.

Таблица 2

**Концентрация тиреоглобулина в сыворотке в зависимости от характера оперативного вмешательства на щитовидной железе**

Признак	Тотальная тиреоидэктомия	Гемитиреоидэктомия или субтотальная резекция
<b>Общее количество лабораторных исследований ТГ</b>	2208 (100 %)	1234 (100 %)
<b>Концентрация тиреоглобулина (нг/мл):</b>		
<b>менее 1</b>	1100 (49,8 %)	225 (18,2 %)
<b>1–9,99</b>	840 (38,0 %)	684 (55,4 %)
<b>10–49,99</b>	211 (9,6 %)	298 (24,1 %)
<b>50 и более</b>	57 (2,6 %)	27 (2,2 %)
<b>Предельные значения</b>	0,00–399,0	0,00–294,0
<b>Средний показатель</b>	5,74±0,41	8,77±0,45

Необходимо отметить, что динамика концентраций ТТГ и ТГ у больных после тотальной тиреоидэктомии и органосохраняющих вмешательств оказалась различной [5; 6].

Исследование показало, что вероятность супрессии  $ТТГ \leq 0,3$  мМЕ/мл определяется не только дозой тироксина, но также объемом оперативного вме-

шательства и полом больного. Предсказательная ценность модели оказалась равной 63,5 %.

Значения показателей ТТГ и ТГ после тотальной тиреоидэктомии в период, предшествующий появлению отдаленных метастазов, были достоверно повышены по сравнению с выборкой без прогрессирования заболевания. В этих случаях возобновлению опухолевого роста часто сопутствовал гипотиреоз. Возникновению рецидива рака щитовидной железы на шее также предшествовало гипотиреоидное состояние, однако средний показатель ТТГ при этом достоверно не отличался от концентрации тиреотропина для больных без рецидива [2].

После органосохраняющих операций уровень ТТГ и ТГ в анализах, предшествующих прогрессированию заболевания достоверно не был повышен. Бинарная логистическая регрессия не выявила достоверной связи риска прогрессирования заболевания с эффективностью супрессии ТТГ. Факторами неблагоприятного исхода заболевания оказалось поражение регионарных лимфатических узлов (N1) и принадлежность к женскому полу. Вероятность локального рецидива повышалась с увеличением возраста, а выполнение лимфодиссекции способствовало улучшению прогноза [3].

При помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса установлено, что продолжительный безрецидивный период определяется отсутствием клиничко-лабораторного гипотиреоза и характерен для небольших опухолей без метастазов в яремных лимфатических узлах.

Полученные данные не оставляют сомнений в том, что клиничко-лабораторный гипотиреоз в послеоперационном периоде у больных раком щитовидной железы представляет собой опасное состояние, которое не только ухудшает качество жизни больного, но также может оказаться фактором, определяющим отдаленное метастазирование. Нами не выявлено зависимости лабораторных показателей ТТГ с вероятностью локального рецидива. По-видимому, этот вариант прогрессирования опухоли в основном обусловлен качеством пер-

вичного хирургического вмешательства. Есть основания полагать, что только тотальная тиреоидэктомия и двусторонняя лимфодиссекция позволяют достичь безрецидивных состояний [3].

К сожалению, анализ данных, приведенный в настоящем разделе работы, не позволяет ответить на вопрос об оптимальной степени супрессии ТТГ в послеоперационном периоде. Однако, несомненно, что эффективность гормонотерапии определяется комплексом причин и для окончательных выводов требуется значительно больший период наблюдения.

### **Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам**

Одной из причин низкой эффективности гормонотерапии может быть нарушение чувствительности организма к тиреоидным гормонам из-за повышенной тканевой (периферической) резистентности [1].

Изучение этого вопроса проведено в выборочной совокупности из 83 больных раком щитовидной железы.

Известно, что при выраженном гипотиреозе содержание липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и холестерина возрастает в 2–2,5 раза. Основу теста составляет определение показателя TL, значение которого описывается уравнением:

$$TL = T4 \times (ЛНП/ЛНП_{мин} - 1),$$

где T4 — концентрация тироксина; ЛНП — концентрация ЛНП; ЛНП<sub>мин</sub> — минимальное содержание этих липопротеинов, выявляемое для всех обследуемых, составляющее 160 мг/дл.

Таким образом,  $TL = T4 \times (ЛНП/160 - 1)$ .

При оценке периферической резистентности с помощью нового показателя в первую очередь возникает вопрос о границах: какие именно значения показателя TL соответствуют нарушениям периферической резистентности — ее повышению или уменьшению по сравнению с нормальным уровнем. Поэтому вначале были выбраны две группы больных с нарушениями гормонально-

метаболического статуса, которые сопровождаются повышением чувствительности к тиреоидным гормонам. Для этих групп измерен показатель TL [13].

К первой группе отнесены лица с послеоперационным гипотиреозом, обследованные через месяц после тотальной тиреоидэктомии на фоне отмены гормонотерапии для выполнения радиойодтеста. Показатель TL в этой группе составил в среднем  $22,1 \pm 3,0$  нмоль/л.

Ко второй группе были отнесены больные с нормотироксинемией и клиническими признаками легкого гипертиреоза (сердцебиение, раздражительность, повышение аппетита, неустойчивый стул) на фоне послеоперационной гормонотерапии тироксином. В этой группе значение TL составило  $75,0 \pm 7,0$  нмоль/л [11].

Полученные средние значения показателей TL в указанных группах были использованы в качестве верхних границ при выявлении диапазонов повышенной чувствительности или сниженной резистентности к тиреоидным гормонам. В группе больных, подлежащих выполнению радиойодтеста и находящихся в состоянии гипотиреоза на фоне отмены тироксина выявлен парадоксальный факт. Через месяц от даты операции в сыворотке крови отмечались повышенные концентрации T3 и T4. Значений, близких нулевым не было ни в одном наблюдении.

Существующая и наиболее распространенная в настоящее время в Республике Беларусь оценка тиреоидного статуса основывается на клинических данных и оценке концентрации T3 и T4. Однако широкий диапазон физиологических границ этих показателей часто оказывается недостаточным для корректного заключения о состоянии больного. Так, при нормальных показателях T3 и T4 могут отмечаться явные клинические признаки гипотиреоза или тиреотоксикоза. Обычно указанные параметры не сопряжены с дозировкой назначаемого тироксина.

Физиологически активными являются свободные тиреоидные гормоны, уровень которых регулируется тиреотропным гормоном по принципу обратной

связи. Между концентрациями свободного Т4 и ТТГ в крови существует обратная логарифмическая зависимость. Так, двукратному повышению уровня свободного Т4 соответствует 100-кратное уменьшение концентрации ТТГ. Такое соотношение делает исключительно значимым определение ТТГ для оценки функционального состояния гипофиз – щитовидная железа.

### **Разработка тест-системы для иммуноферментного определения ТТГ**

Существующие в настоящее время радиоиммунологические диагностические тест-системы для определения ТТГ обладают рядом недостатков, в том числе коротким временем жизни меченого компонента и недостаточной чувствительностью. Предлагаемая иммуноферментная тест-система для определения ТТГ обладает рядом преимуществ как над радиоиммунологическими, так и над иммунофлуоресцентными системами. Набор ИФА-ТТГ рассчитан на проведение анализа в дубликатах 40 неизвестных, одной контрольной, одной фоновой и 6 калибровочных проб, всего 96 определений.

Продолжительность анализа составляет 3,0–3,5 ч. Диапазон определяемых концентраций ТТГ — от 0,2 до 20 мМЕ/л.

### **Выводы**

1. Риск рецидива дифференцированного рака щитовидной железы на шее не зависит от эффективности супрессивной терапии левотироксином. Высокая вероятность локального прогрессирования заболевания определяется исходным метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (N1) (ОШ 4,237; P=0,03) и принадлежностью больного к женскому полу (ОШ 2,043; P=0,046). Выполнение лимфодиссекции способствует снижению риска рецидива (ОШ 0,017; P=0,002), а органосохраняющие операции — его увеличению (ОШ 4,612; P=0,0004) [3].

2. Продолжительность безрецидивного периода у больных раком щитовидной железы с метастатическим поражением отдаленных органов определя-

ется отсутствием клинико-лабораторного гипотиреоза (ОШ 0,198;  $P=0,0366$ ) и исходным состоянием регионарных лимфатических узлов (N1) (ОШ 0,272;  $P=0,0498$ ). Вероятность отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы повышена при гипотиреозе (ОШ 0,259;  $P=0,0088$ ) и метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов (ОШ 9,109;  $P=0,04$ ) [3, 6].

3. Послеоперационный уровень ТТГ находится в достоверной прямой корреляционной зависимости от процента остаточной тиреоидной ткани после тотальной тиреоидэктомии ( $\rho=+0,29$ ) и концентрации тиреоглобулина ( $\rho=+0,32$ ), в обратной сопряженности от массы тела ( $\rho= -0,26$ ), концентрации Т3 ( $\rho= -0,20$ ), Т4 ( $\rho= -0,39$ ), св.Т4 ( $\rho= -0,48$ ), суточной дозы тироксина ( $\rho= -0,21$ ) и возраста больного ( $\rho= -0,25$ ) [2, 3].

4. При послеоперационном мониторинге уровня тиреотропного гормона гипофиза и тиреоглобулина отмечается значительная вариабельность лабораторных показателей. Супрессия ТТГ ( $<0,3$  мМЕ/мл) достигается только в 46 % наблюдений. Уровень тиреоглобулина после выполнения тотальной тиреоидэктомии превышает 1 нг/мл в 50,2 % случаев [3, 4].

5. Эффективность гормонотерапии тироксином зависит от индивидуальных особенностей метаболизма больного. Определение концентрации ЛНП и Т4 позволяет диагностировать состояние клинического гипотиреоза на основании выведенного показателя TL, оценивающего чувствительность обмена общего белка и липопротеинов к тироксину. Диапазон нормальных значений TL находится в пределах 75–125 нмоль/л. Состояние больных с различными уровнями периферической резистентности к тиреоидным гормонам позволяет выделить синдромы низкой ( $TL<75$  нмоль/л) и высокой ( $TL>125$  нмоль/л) периферической резистентности к тиреоидным гормонам [10, 11, 13].

6. Разработана отечественная тест-система для иммуноферментного определения тиреотропного гормона гипофиза с чувствительностью 0,1

мМЕ/мл, что соответствует современным требованиям, предъявляемым к диагностикам второго поколения [16].

### **Практические рекомендации**

1. Гормонотерапия тироксином должна применяться у больных раком щитовидной железы в послеоперационном периоде независимо от объема произведенной операции с целью устранения гипотиреоза.

2. Стабилизация уровня ТТГ на фоне гормонотерапии тироксином происходит в течение 6–12 недель послеоперационного периода. В течение этого срока необходим тщательный лабораторный контроль ТТГ и подбор адекватной дозы тироксина.

3. В первый год после операции контроль ТТГ должен проводиться каждые 3 месяца, в последующем — каждые 6 месяцев. Сроки контрольных исследований ТТГ должны согласовываться с планированием радиойоддиагностики.

4. При проведении супрессивной терапии увеличение концентрации ТТГ более 0,3 мМЕ/мл требует повышения дозировки левотироксина на 25 мкг в сутки с обязательным лабораторным контролем ТТГ через 2–3 недели.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### *Статьи:*

1. Гаврилов В.Б., Демидчик Ю.Е., Шепетько М.Н., Махнач Е.М., Лычковский А.В., Конев С.В., Демидчик Е.П. Синдром низкой и высокой периферической резистентности к тиреоидным гормонам у больных раком щитовидной железы // *Здравоохранение*. – 2000. – № 6. – С. 54–56.

2. Хмара И.М., Демидчик Ю.Е., Шепетько М.Н. Критерии подбора дозы тироксина для супрессивной терапии у больных раком щитовидной железы // *Вопр. онкологии*. – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 580–584.

3. Шепетько М.Н., Демидчик Ю.Е. Гормонотерапия левотироксином в лечении больных раком щитовидной железы // *Мед. новости*. – 2005. – № 11. – С. 93–95.

### *Материалы научных конференций*

4. Шепетько М.Н. Содержание тиреотропного гормона гипофиза и тиреоглобулина у больных с рецидивом тиреоидного рака // *Актуальные вопросы медицины: Сб. материалов науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию Респ. больницы*. – Минск, 2001. – С. 112–113.

5. Шепетько М.Н. Динамика концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоглобулина у больных с рецидивом тиреоидного рака на фоне супрессивной терапии L-тироксина // *Труды молодых ученых: Сб. науч. работ*. – Минск, 2001. – С. 168–173.

6. Хмара И.М., Демидчик Ю.Е., Шепетько М.Н. Факторы эффективности супрессивной терапии у больных раком щитовидной железы // *Сб. материалов науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию Витебск. обл. клинич. онколог. диспансера*. – Витебск, 2002. – С. 238–244.

7. Шепетько М.Н. Применение L-тироксина у больных тиреоидным раком после хирургического лечения // *Сб. материалов науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию Витебск. обл. клинич. онколог. диспансера*. – Витебск, 2002. – С. 250–252.

8. Шепетько М.Н. Медико-социальные аспекты рака щитовидной железы и проблемы послеоперационной гормонотерапии L-тироксина // *XII съезд хирургов Респ. Беларусь: Сб. материалов*. – Минск, 2002. – Ч. 1. – С. 335.

9. Хмара И.М., Демидчик Ю.Е., Шепетько М.Н. Оценка тиреоидного статуса при супрессивной терапии у больных, оперированных по поводу рака

щитовидной железы // III съезд онкологов СНГ: Сб. науч. тр., Минск, 25–28 мая, 2004. – Минск, 2004. – Ч. 2. – С. 39.

*Авторское свидетельство на изобретение*

10. Гаврилов В.Б., Демидчик Ю.Е., Шепетько М.Н., Махнач Е.М., Лычковский А.В., Конев С.В., Демидчик Е.П. А.с. № 5981. Синдром низкой и высокой периферической чувствительности к тиреоидным гормонам у больных раком щитовидной железы. – 2005.

*Тезисы:*

11. Шепетько М.Н. Гормональный и липидный обмен у больных раком щитовидной железы // Актуальные проблемы современной медицины. – Минск, 1998. – С. 108.

12. Демидчик Ю.Е., Сидоров Ю.Д., Дубовская Е.П., Ванягель С.А. Верейчик В.М., Маньковская С.В., Барьяш В.В., Корытько С.С., Шепетько М.Н., Кондратович В.А. Рак щитовидной железы в Беларуси // Клиническая онкология: Сб. науч. работ. – Минск, 1999. – С. 24–31.

13. Гаврилов В.Б., Демидчик Ю.Е., Шепетько М.Н., Махнач Е.М., Лычковский А.В., Демидчик Е.П. Изменение метаболического состояния при нарушениях периферической конверсии тироксина у больных раком щитовидной железы // Клиническая онкология: Сб. науч. работ. – Минск, 1999. – С. 39–44.

*Методические рекомендации*

14. Демидчик Ю.Е., Кабак С.Л., Гедревич З.И., Sugenoa A, Барьяш В.В., Лекторов В.Н., Корень Т.А., Минайло Т.И., Кондратович В.А., Шепетько М.Н., Колобухов А.Э. Хирургическое лечение больных раком щитовидной железы / Минский гос. мед. ин-т. – Минск, 1999. – 28 с.

15. Демидчик Ю.Е., Гедревич З.Э., Шепетько М.Н., Федорович Е.И. Гормональная терапия тироксином больных раком щитовидной железы / Минский гос. мед. ин-т. – Минск, 1999. – 8 с.

16. Демидчик Ю.Е., Гедревич З.И., Смычек В.Б., Глинская Т.Н., Минайло Т.И., Корень Т.А., Васильева Л.В., Терещенко С.Н., Шепетько М.Н., Барьяш В.В., Федорович Е.И. Медико-социальная экспертиза и реабилитация больных раком щитовидной железы / Минский гос. мед. ин-т, БелНИИ экспертизы трудоспособности и организации труда инвалидов. – Минск, 2000. – 19 с.

**Шапецька Міхаіл Мікалаевіч****Супрэсіўная тэрапія тыраксінам у хворых на рак шчытападобнай залозы**

**Ключавыя словы:** рак шчытападобнай залозы, тыраксін, ліпіпратэіны, тыратропны гармон гіпофізу, тыраглабулін.

**Мэта даследавання:** аптымізацыя метада паслеаперацыйнай гармонатэрапіі тыраксінам у хворых на папілярны і фалікулярны рак шчытападобнай залозы.

**Аб'ект даследавання:** вынікі назірання за 675 хворымі ўсіх узроставых груп, якія ўжываюць леватыраксін натрыя на працягу доўгага часу. Фрагмент дысертацыі прысвечаны біяхімічным зменам у арганізме хворых, якія ўжываюць тыраксін пасля радыкальнай аперацыі на шчытападобнай залозе.

**Метады даследавання:** клінічныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і навізна:** на вялікім клінічным матэрыяле азначаны вынікі супрэсіі тыратропнага гармона гіпофізу. Паказаны ўплыў тыраксіну на даўжыню беззваротнага перыяду захворвання, азначаны гіпатыроідны стан, ад якога залежыць узнікненне метастазаў.

Дадзена адзнака аддаленым вынікам лячэння хворых на рак шчытападобнай залозы.

Вызначана, што ў выніку паслеаперацыйнага маніторынгу ўзроўня тыратропнага гармона гіпофізу і тыраглабуліну супрэсія ТТГ ( $<0,3$  мМЕ/мл) дасягнута толькі ў 46 % назіранняў. Узровень тыраглабуліну пасля татальнай тыроідэктаміі звыш 1 нг/мл адзначаецца ў 50,2 % выпадкаў.

Упершыню паказана, што паслеаперацыйны ўзровень тыратропнага гармону гіпофізу знаходзіцца ў прамой карэляцыйнай залежнасці ад працэнта застаўленай ткані залозы і канцэнтрацыі тыраглабуліну пасля татальнай тыроідэктаміі, у зваротнай залежнасці ад вагі хворага, канцэнтрацыі Т3, Т4, fT4, дозы тыраксіну і ўзросту.

У залежнасці ад канцэнтрацыі ліпапратэінаў вызначаны стан, які выяўляе ўспрымання арганізмам экзагеннага тыраксіну. Таксама матэматычна вызначаны дыяпазон нармальнага значэнняў успрымання тыраксіну. Створана айчынная тэст-сістэма для вызначэння канцэнтрацыі тыратропнага гармона гіпофізу на аснове імунаферментнага аналізу.

Матэрыялы дысертацыі выкарыстоўваюцца ў практычнай дзейнасці Мінскага гарадскога анкалагічнага дыспансера, у лекцыйным курсе кафедры анкалогіі Беларускага дзяржаўнага медыцынскага ўніверсітэта.

## РЕЗЮМЕ

**Шепетько Михаил Николаевич**

### **Супрессивная терапия тироксином у больных раком щитовидной железы**

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, тироксин, липопротеины, тиреотропный гормон гипофиза, тиреоглобулин.

**Цель исследования:** оптимизация метода послеоперационной терапии левотироксином у больных папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы.

**Объект исследования:** наблюдения за 675 больными всех возрастных групп, принимающих левотироксин натрия в течение длительного времени. Предмет диссертации является оценка результативности тироксинотерапии в отношении подавления выработки тиреотропного гормона гипофиза, влияние тироксина на возникновение рецидива тиреоидного рака, а также биохимических изменений в организме на фоне приема тироксина после радикальной операции на щитовидной железе по поводу дифференцированного рака щитовидной железы.

**Методы исследования:** клинические, статистические.

**Полученные результаты и их новизна:** На большом клиническом материале определены результаты супрессии тиреотропного гормона гипофиза. Дана оценка отдаленным результатам лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы. Показано влияние тироксина на длительность безрецидивного периода заболевания. Определено состояние гипотиреоза, от которого зависит возникновение метастазов других органах.

В результате послеоперационного мониторинга уровня тиреотропного гормона гипофиза и тиреоглобулина супрессия ТТГ ( $<0,3$  мМЕ/мл) достигнута только в половине наблюдений. Уровень тиреоглобулина после тотальной тиреоидэктомии выше 1 нг/мл определяется в более 50 % случаев.

Впервые показано, что послеоперационный уровень тиреотропного гормона гипофиза напрямую находится в прямой корреляционной зависимости от процента остаточной тиреоидной ткани железы и концентрации тиреоглобулина после тотальной тиреоидэктомии, в обратной зависимости от массы тела больного концентрации Т3, Т4, fT4, дозы тироксина и возраста.

В зависимости от концентрации липопротеинов низкой плотности определено состояние, которое характеризует восприимчивость организмом экзогенного тироксина. Определен диапазон нормальных значений чувствительности организма к левотироксину.

Создана отечественная тест-система для определения концентрации тиреотропного гормона гипофиза на основе иммуноферментного анализа. Материалы диссертации используются в практической деятельности Минского городского онкологического диспансера, лекционном курсе кафедры онкологии Белорусского государственного медицинского университета.

## THE RESUME

**Shapetska Mikhail Nikolayevich**

### **Suppressive therapy with thyroxine in Patients with differentiated thyroid cancer**

**Key words:** a cancer of thyroid gland, thyroxine, lipoproteins, thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin.

**The purpose of research:** the optimization of postoperative treatment with thyroxine in patients with papillary and follicular thyroid cancer.

**Object of research:** the basis of work was made with observations 675 patients of all age groups using thyroxine of sodium for a long time. The fragment of the dissertation concerns biochemical changes in an organism of patients on a background treatment with thyroxine after radical operation on a thyroid gland.

**Methods of research:** clinical, statistical.

**The received results and their novelty:** The research evaluates the remote results of the treatment of the patients with the differentiated cancer of the thyroid gland. The results of the suppression of the TSH by thyroxine are obtained on the big clinical material.

The main results of the research are following:

- thyroxine influences the lengths of the free relapse period of the disease.
- hypothyroid condition determined metastasis.

The results show that the postoperative level of TSH directly correlates with the amount of the residual thyroid tissue and the concentration of thyroglobuline after the total thyroidectomy.

The dependence between the postoperative level of the TSH and body weight? The concentration of T3, T4, fT4, and doses of thyroxine and age is inverse.

The postoperative monitoring of level of TSH and thyroglobuline shows that the suppressive effect of TSH is achieved only in 50 % of all observations while in 50,2 % of cases the level of thyroglobulin is higher than 1 ng/ml.

The condition which characterizes of the sensitivity of the organism to exogenous thyroxine is determined by the concentration of the LDL (Lipoproteins Low Density).

A new test system based on enzyme multiplied immunoassay has been created for the estimation of the TSH.

The practical value of the research consists in the usage of its results in thyroid cancer treatment in Minsk City Oncological Clinic and in the course of lectures on oncology at the Belarusian State Medical University.

Подписано в печать 12.01.06. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,16. Тираж 60 экз. Заказ 22.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220050, г. Минск, Ленинградская, 6.