

М.В. Брежнев, І.В. Баранов,
О.І. Солодянникова, І.В. Тютюнов,
К.О. Матвеев, Л.І. Чабан, Е.М. Куликова

Дніпропетровський міський ендокринологічний
центр,

Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4,
Дніпропетровськ,

ДУ «Національний інститут раку», Київ

Досвід комплексного лікування диференційованого раку щитоподібної залози із застосуванням нових технологій

The experience of complex treatment for differentiated thyroid carcinoma using new technologies

Summary. The experience of complex treatment for highly differentiated thyroid cancer is featured. It is shown that the use of modern standards allows to achieve 10- and more year survival in 98% of patients, timely and effectively fight the relapses. It was established that the use of thyrogen considerably increased preparation to ablation or diagnosis, prevented metastases growth, reduced the period of inability to work, prevented complications due to hypothyrosis, irradiation of healthy tissues and organs and preserved high quality of life.

Key words: thyroid cancer, treatment, observation, recombinant human TTH, thyrogen.

Резюме. Рассмотрен опыт комплексного лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы. Показано, что использование в процессе лечения современных стандартов позволяет добиться выживаемости 10 и больше лет у 98 % пациентов, своевременно и эффективно бороться с рецидивированием. Установлено, что использование тирогена значительно ускоряет подготовку к абляции или диагностике, предотвращает рост метастазов, сокращает период нетрудоспособности, предупреждает появление осложнений, обусловленных гипотиреозом, облучение здоровых органов и тканей и сохраняет высокое качество жизни.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, лечение, наблюдение, рекомбинантный ТТГ человека, тироген.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, лікування, спостереження, рекомбінантний ТТГ людини, тироген.

Захворюваність на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЦЗ) постійно зростає, у результаті чого ця патологія за темпами росту виходить на 3-тє місце і складає в Україні на сьогоднішній день 4,5 випадків на 100 000 населення [1]. Згідно з даними ВООЗ, смертність від ДРЦЗ у світі складає 5 випадків на 100 000 населення. В Україні цей показник більш ніж удвічі перевищує зазначений рівень (12 випадків на 100 000), тоді як виявляємість у 10 разів нижча, ніж, наприклад, у США [2].

На відміну від пухлин інших локалізацій, ДРЦЗ менш агресивний і не настільки прогресуючий, тому навіть при неповному обсязі оперативного лікування характеризується досить високими значеннями показника 3- і 5-літньої виживаності. Часто це помилково розглядається як успішний результат. Разом з тим, згідно зі світовими даними [2, 3], досягнення 30-літньої (і більше) виживаності є реальним для 90 % пацієнтів [4–6].

Найбільш розповсюдженою помилкою при хірургічному лікуванні ДРЦЗ є тактика органозберігання, при якій видаляють не всю щитоподібну залозу (ЩЗ), а її частину. Переваг у такого підходу немає, тому що резектована залоза не цілком справляється зі своєю фізіологічною роллю, а пацієнт однаково змушений вдаватися до супресивної гормональної терапії. У той же час, залишкова тканина ЩЗ залишається джерелом рецидивів — однієї з головних «специфічних» небезпек ДРЦЗ. Величина кумулятивного показника при цьому досягає 40 % [5–8], навіть якщо до уваги беруть радикальні операції, після яких ризик рецидивування найнижчий.

З огляду на досить високу схильність до рецидивів, довготерміновий моніторинг пацієнтів, прооперованих з приводу ДРЦЗ, є неодмінною умовою успішності лікування [2, 7, 8]. Ефективність спостереження визначається такими факторами:

а) продукцією клітинами ДРЦЗ і нормальної ЩЗ гормонів — трийодтироніну, тетрайодтироніну і білка тироглобуліну. Останній є маркером розвитку рецидивів;

б) здатністю тканини ЩЗ накопичувати йод, що є основою для проведення радіойодотерапії і діагностичного сканування [1, 2, 8].

Неодмінною умовою використання даних діагностичних методик для контролю пролонгації процесу є раніше виконана тиреоєктомія з наступною радіойодоабляцією (РІА) залишкової тканини. Питання про можливість або доцільність заміни РІА дистанційною променевою терапією при ДРЦЗ сьогодні не обговорюється через велику кількість ускладнень [5] і зниження диференцировки пухлини з наступним її агресивним ростом [1, 3, 7–9].

Ми поставили за мету проаналізувати результати комплексного лікування і 10-літнього спостереження за хворими на ДРЦЗ.

За 10 років у міському ендокринологічному центрі клінічної багатопрофільної лікарні № 4 Дніпропетровська виконано 832 операції з приводу РЦЗ, серед них з приводу вперше виявленого РЦЗ — 727 (87,4 %), зокрема у зв'язку з ДРЦЗ — 672 (92,4 %).

Оперативне лікування при раці/підозрі на рак і солітарних вузлових формах зоба проводили з обов'язковим інтраопераційним терміновим гістологічним дослідженням.

Через 4–6 тижнів після оперативного втручання пацієнтам проводили РІА в спеціалізованому центрі променевої діагностики і терапії. За 10 років виконано 916 РІА й у процесі спостереження за хворими — 6521 діагностичне сканування всього тіла і ТГ-тест.

Адекватної тиреотропної стимуляції (рівень ТТГ > 30–40 мМЕ/л), у результаті якої залишкова тканина/тканина пухлини починала функціонально виявляти себе (виділяти ТГ і захоплювати йод), досягали двома шляхами: скасуванням супресивної гормональної терапії на 4–6 тижнів і призначенням

Порівняльна характеристика методик підготовки хворого на ДРЩЗ до РЙА і діагностичних досліджень

Скасування супресивної/замісної гормональної терапії	Уведення тирогену
Гіпотиреоз протягом 2 міс.	Пацієнти в еутиреїдному стані
Тривалість підготовки 1 міс.	Тривалість підготовки 2 дні
При гіпотиреозі затримка I ¹³¹ — 11,3%, що призводить до вторинного опромінювання здорових органів і тканин	Нирковий кліренс при еутиреїдному стані не знижений. Швидке виведення I ¹³¹ (5 % затримки I ¹³¹)
Можливе зростання рецидивів і метастазів при тривалому (2 міс.) впливі ТТГ	Коротка експозиція (5 днів) не стимулює зростання пухлини
При ТГ-тесті визначаються метастази в 79 % випадків	При ТГ-тесті визначаються метастази в 100% випадків
Період «операція-абляція» — 5-6 тижнів	Період «операція-абляція» — 2 тижні
Неможлива при хворобах серця, нирок, ЦНС, у літньому віці	Показана в цьому випадку
У зв'язку зі зниженим нирковим кліренсом має місце значне опромінення крові, кісткового мозку, інших здорових органів і тканин	Завдяки підтримуваному еутиреїдному статусу променеве навантаження на здорові органи і тканини нижче на 35 %
Можливі хромосомні аберації під впливом I ¹³¹	Частота хромосомних аберацій вірогідно нижче (p = 0,02)
Неможлива при недостатній гіпофізарній секреції ТТГ	Єдиний вихід у цьому випадку
Неможлива при необхідності виконання роботи, пов'язаної з концентрацією уваги, інтелектуальним напруженням	Показане в цьому випадку

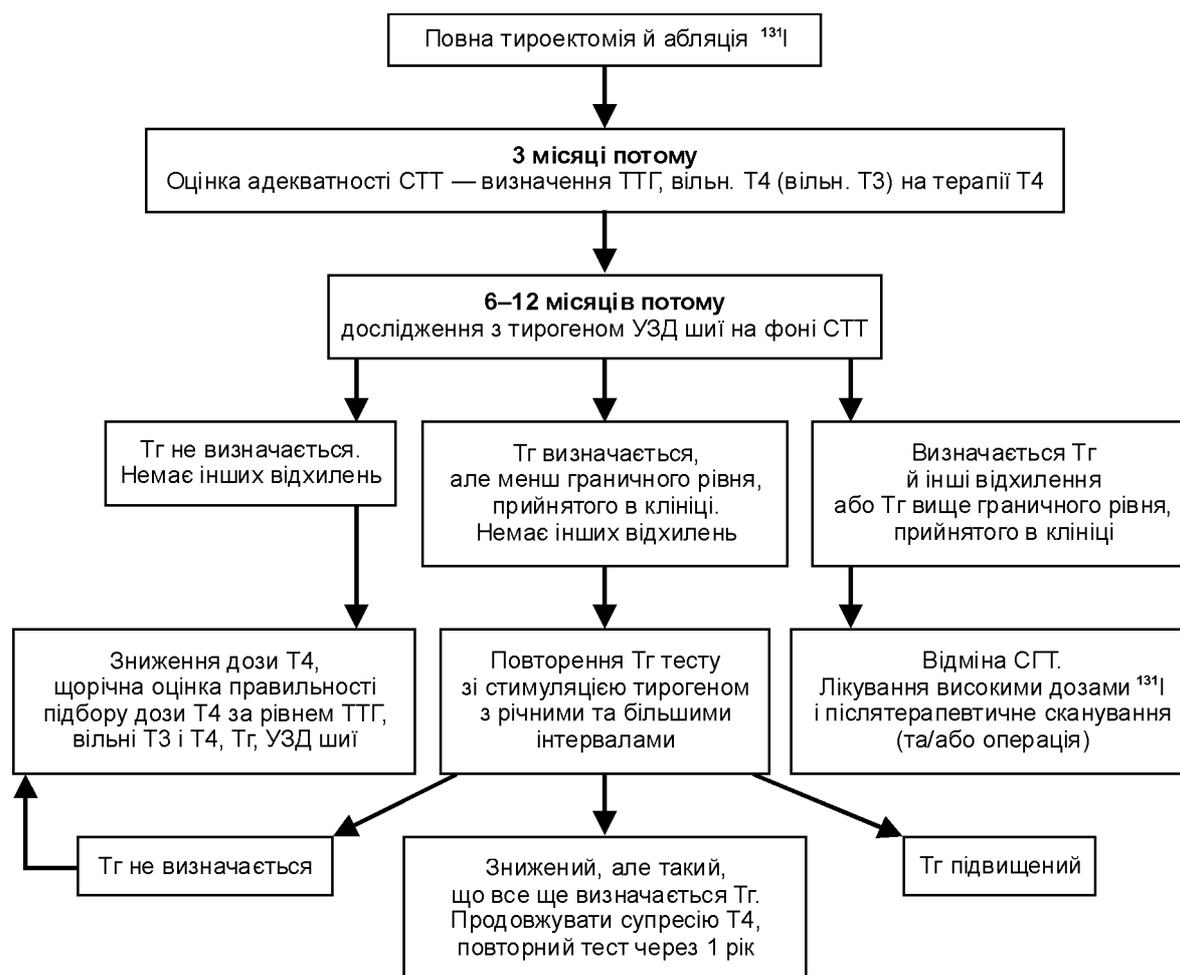


Рис 1. Довготерміновий моніторинг хворих на ДРЩЗ після комплексного лікування

препарату рчТТГ («Тирогену»). Останній було застосовано в 210 пацієнтів для підготовки до РІА і в 88 — для діагностичного сканування. Порівняльну характеристику способів підготовки хворих до РІА і діагностичного сканування наведено в таблиці.

Показаннями до призначення тирогену були: низька секреція ТТГ, ризик розвитку загрозливих ускладнень і клінічно явних метастазів за період гіпотиреозу, бажання пацієнта уникнути ускладнень, пов'язаних із тривалим гіпотиреозом і скоротити термін непрацездатності. У нашому дослідженні низька секреція ТТГ спостерігалася в 21 пацієнта. Ризик розвитку загрозливих ускладнень — у 78, розвиток метастазів за період гіпотиреозу — у 53. Тироген приймали 58 пацієнтів, виявивши бажання уникнути ускладнень, пов'язаних з гіпотиреозом.

У ранньому післяопераційному періоді (за 10–14 днів після операції) лікувальну дозу I^{131} (75–100 мСі) на стимуляції тирогеном (без скасування гормонотерапії) одержали 45 пацієнтів.

У всіх випадках відзначено високе нагромадження I^{131} у залишковій тканині ЩЗ і метастазах, що підтверджує ефективність стимуляції тиреоїдної тканини. При цьому рівень ТТГ до введення тирогену в усіх пацієнтів зберігався в межах норми, після введення рчТТГ, на другий день (перед лікувальною або діагностичною дозою I^{131}) відзначене підвищення від 61,02 до 210,00 мЕд/мол.

Рівень ТГ до введення рчТТГ у пацієнтів без залишкової тканини і клінічно зумовлених метастазів був у межах норми або не визначався, тоді як після введення значно підвищувався за наявності метастазів. Непрацездатність пацієнтів скорочувалася з 1,5–2 міс. до 2–3 тижнів. Побічних ефектів дії тирогену не спостерігалася.

Схема використання препарату «Тироген» у довготерміновому спостереженні за хворими із ДРЩЗ складається з кількох етапів, а саме: оцінки адекватності супресивної гормонотерапії, підбору дози L-тироксину за рівнем ТТГ і посттерапевтичного сканування на лікувальних дозах I^{131} (рис. 1).

Дотримання сучасних стандартів ведення хворих на ДРЩЗ дозволяє домогтися 10-річної і більшої виживаності в 98 % хворих, вчасно й ефективно боротися з рецидивуванням.

Використання I^{131} для лікувальних і діагностичних цілей (бажано в комплексі з ТГ-тестом) — неодмінна умова успішності лікування.

Застосування препарату «Тироген» значно прискорює і спрощує процедуру підготовки до РІА або діагностики, запобігає зростанню метастазів, скорочує період непрацездатності, пов'язаної з гіпотиреозом, перешкоджає появі загрозливих для здоров'я і життя ускладнень, дозволяє знизити опромінення здорових органів і тканин і зберегти високу якість життя.

Література

1. Ларін О.З., Черенько С.М., Горобейко М.Б., Паламарчук В.О., Кініченко В.Г. Діагностика, хірургічне та комбіноване лікування, моніторинг пацієнтів,

- хворих на рак щитоподібної залози: Метод. рекомендації МОЗ України. — К., 2004.
2. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. // *Thyroid.* — 2006. — Vol. 16. — P. 109–142.
3. Sawka A.M., Thepamongkhok K., Brouwers M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 3668–3676.
4. Ларін О.С., Черенько С.М., Горобейко М.Б. // *Клін. ендокринолог. та ендокринна хірург.* — 2006. — № 4 (17) — С. 8–17.
5. Липская Е.В., Романчишен А.Ф., Колосюк В.А. // *Вестн. хірург.* — 2004. — Т. 163, № 1. — С. 11–15.
6. Матящук С., Эпштейн Е. // *Ліки України.* — 2004. — № 11. — С. 39–43.
7. Haugen B.R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 3665–3667.
8. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 154. — P. 787–803.
9. Pacini F., Ladenson P.W., Schlumberger M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 926–932.

О.А. Будрейко, С.Х. Череватова, Н.В. Шляхова
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», Харків

Характеристика антитілоутворення при цукровому діабеті 1 типу в дітей та підлітків

The character of antibody-formation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Summary. The character of formation of antibodies to insulin, antigens of β -cells of the pancreas and thyroid gland in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM) was investigated with the consideration of puberty stage (according to Tanner), duration of DM and the state of compensation of carbohydrate metabolism (by glycemia, glucosuria, glycosilated hemoglobin, HbA1, parameters).

Key words: antibody formation, children, adolescents, diabetes mellitus.

Резюме. Изучен характер образования антител к инсулину, антигенам β -клеток поджелудочной железы и ткани щитовидной железы у детей и подростков, больных сахарным диабетом (СД) 1 типа, с учетом стадии пубертата (по Таннер), длительности СД и состояния компенсации углеводного обмена (по показателям гликемии, глюкозурии, гликозилированного гемоглобина — HbA1).

Ключевые слова: антителообразование, дети, подростки, сахарный диабет.

Ключові слова: антитілоутворення, діти, підлітки, цукровий діабет.

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу є переважною формою діабету у дітей та підлітків; нині його розглядають як автоімунне захворювання, основні клінічні прояви якого пов'язані з інсуліновою недостатністю через деструкцію β -клітин острівців підшлункової залози внаслідок автоімунної агресії. Це положення неодноразово підтверджувалося результатами наукових досліджень, в яких виявлений безпосередній зв'язок розвитку хвороби з наявністю антитіл до антигенів тканини підшлункової залози (глутаматдекарбоксилази — GAD, тирозинфосфатази — IA2) та інсуліну (IAA) [1, 2]. При цьому більшість авторів відзначають тенденцію до зменшення антитілоутворення щодо антигенів підшлункової залози із збільшенням тривалості діабету, пов'язуючи це із поступовим за-