

Основные принципы ведения пациентов, перенесших оперативное вмешательство на щитовидной железе

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения рака щитовидной железы (РЩЖ). Также тиреоидэктомия показана во многих случаях узлового зоба, который может скрывать рак и быть источником некоторых других осложнений (тиреотоксикоз, сдавление смежных органов) или же эстетической проблемой. И наконец, оперативное вмешательство – один из основных методов лечения диффузного токсического зоба. Но важно понимать, что при указанных выше заболеваниях ЩЖ операция не решает проблему раз и навсегда. После нее у многих пациентов необходима длительная заместительная гормонотерапия, а также сохраняется риск рецидива заболевания, особенно при неверном выборе объема хирургического вмешательства. Поэтому пациенты, перенесшие оперативное вмешательство на ЩЖ, требуют регулярного и длительного (чаще всего пожизненного) наблюдения. Об основных принципах мониторинга состояния пациентов, оперированных на ЩЖ по поводу различных заболеваний, рассказал заведующий отделом эндокринной хирургии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации органов и тканей МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Сергей Макарович Черенько.



– Хирургические вмешательства на ЩЖ проводятся чаще всего по поводу РЩЖ и узлового зоба, реже показаниями к тиреоидэктомии являются другие заболевания. Так, согласно данным Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации органов и тканей МЗ Украины среди всех операций на ЩЖ около 45% выполняется по поводу РЩЖ, 43% – узлового зоба, 11% – диффузного токсического зоба, 1% – хронического аутоиммунного тиреоидита (рис. 1).

после повышения дозы L-тироксина необходимо 1,5-2 мес; учет времени удвоения уровня кальцитонина, тиреоглобулина и т.п.);

- использование наиболее информативных, объективных и стандартизированных критериев – клинических, гормональных, биохимических и инструментальных (УЗИ, биопсия, ларингоскопия, бронхоскопия, сцинтиграфия, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и др.);

- мультидисциплинарный подход с привлечением смежных специалистов (химиотерапевта, офтальмолога, оториноларинголога и т.д.).

компенсация гипотиреоза, который после такой операции развивается в 100% случаев. Компенсация гипотиреоза проводится L-тироксинами в дозе 1,5-1,7 мкг/кг массы тела пациента. Целевой уровень ТТГ при этом составляет 1-3 мМЕ/л. Молодым пациентам желательно достигать значений ТТГ 1 мМЕ/л, у пациентов пожилого возраста уровень ТТГ может составлять 3 и даже 4 мМЕ/л в случае наличия противопоказаний к назначению высоких доз тиреоидных гормонов. Контроль ТТГ следует проводить через 3, 6 и 12 мес после операции, в последующем – ежегодно. Если по результатам анализа возникла необходимость в коррекции дозы L-тироксина, следующее определение уровня ТТГ проводят через 2 мес.

В случае применения субфасциальной техники тотальной тиреоидэктомии актуальна профилактика рецидивов узлового зоба, поскольку при этом хирургическом вмешательстве может сохраняться остаточная ткань на капсуле железы, в пирамидальном отростке, тиреотимическом тракте. Согласно результатам собственного исследования частота рецидивов узлообразования через 5 лет после тиреоидэктомии, выполненной по субфасциальной методике, составляет 7%, после резекции ЩЖ, выполненной в пределах одной или двух долей, – 38% (клинических значимых рецидивов – до 12%) (рис. 2). Только тиреоидэктомия, выполненная по экстрафасциальной методике, позволяла практически до нуля снизить риск повторного узлообразования. Однако даже при применении этой техники операции изредка возможен рецидив в случае эктопической локализации ткани ЩЖ.

Предупреждение рецидивов узлового зоба в случае применения субфасциальной техники тотальной тиреоидэктомии заключается в поддержании эутиреоидного состояния. Прием препаратов йода после тотальной тиреоидэктомии не оправдан.

Для своевременного выявления рецидивов необходимо проведение ультразвукового мониторинга области ложа ЩЖ, пирамидальной доли, загрудинного пространства, а иногда и радиоизотопной сцинтиграфии с йодом или технецием.

Мониторинг состояния пациентов после гемитиреоидэктомии/резекции ЩЖ обязательно включает устранение неблагоприятных факторов, вызвавших первичное заболевание, в первую очередь йододефицита, а также компенсацию гипотиреоза. Для устранения йододефицита и, соответственно, профилактики рецидива узлообразования целесообразно назначение препаратов калия йодида, например препарата Йодомарин, в стандартной дозировке 200 мкг в сутки.

Послеоперационный гипотиреоз после гемитиреоидэктомии развивается приблизительно в 50-60% случаев. У части больных он может носить транзиторный характер. Тем не менее в раннем послеоперационном периоде после гемитиреоидэктомии прием L-тироксина показан всем больным. Его назначают в дозе 0,5-0,7 мкг/кг для достижения целевых значений ТТГ 1-2 мМЕ/л. Через 2-3 мес проводят контроль уровня ТТГ и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). Оценка титра АТ-ТПО после гемитиреоидэктомии необходима в связи с достаточно высоким риском развития аутоиммунного тиреоидита (приблизительно в 20-50% случаев), что происходит

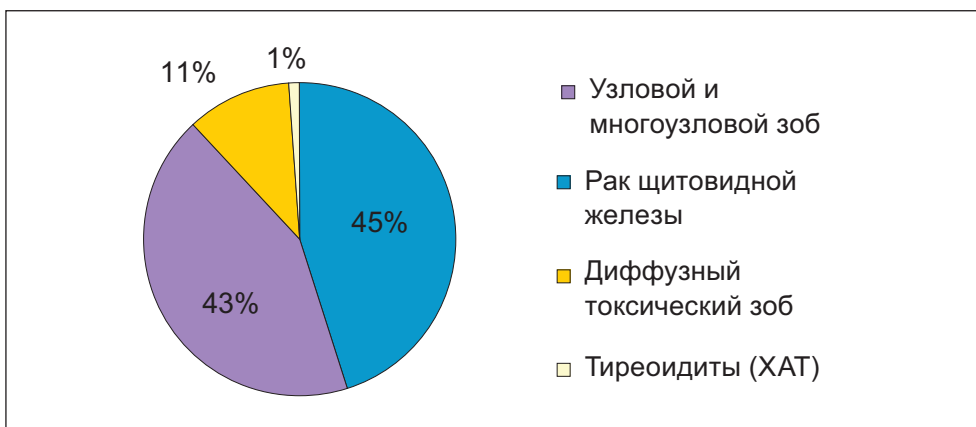


Рис. 1. Хирургические заболевания щитовидной железы по данным клиники Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей

Важнейшее место в лечебно-диагностическом алгоритме при хирургических заболеваниях ЩЖ отводится послеоперационному мониторингу состояния пациентов с коррекцией функциональных и органических нарушений, обусловленных первичным заболеванием или операций.

Ключевыми задачами послеоперационного мониторинга после вмешательства на ЩЖ являются:

- коррекция эндокринной функции ЩЖ (восстановление эутиреоидного состояния);

- предупреждение, своевременное выявление и лечение осложнений, связанных с основным заболеванием, например метастазов при РЩЖ или офтальмопатии при диффузном токсическом зобе;

- предупреждение, своевременное выявление и лечение рецидивов болезни или других заболеваний ЩЖ;

- реабилитация после специфических осложнений тиреоидной хирургии (гипокальциемии, нарушений функций гортани).

Основные принципы послеоперационного мониторинга включают:

- адекватную периодичность контроля (учет специфического для каждого показателя времени реакции после изменения режима терапии, например для изменения уровня тиреотропного гормона (ТТГ)

Послеоперационный мониторинг пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу узлового и многоузлового зоба

После хирургического вмешательства по поводу узлового и многоузлового зоба перед врачом встают следующие задачи:

- восстановление эутиреоидного состояния;

- контроль динамики нормализации кальциемии и восстановления функций гортани (при их нарушении);

- предупреждение рецидива узлового зоба и своевременное выявление новых структурных изменений в оставшейся ткани ЩЖ.

Схема мониторинга зависит от объема хирургического вмешательства. Напомним, что согласно консенсусу Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) и Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association, ETA) 2010 г. предпочтительной операцией в случае доброкачественного одноузлового зоба является гемитиреоидэктомия с истмусэктомией, в случае многоузлового зоба – тотальная тиреоидэктомия, поскольку риск рецидива заболевания при многоузловом зобе достаточно высок.

Основной задачей мониторинга после тотальной тиреоидэктомии является

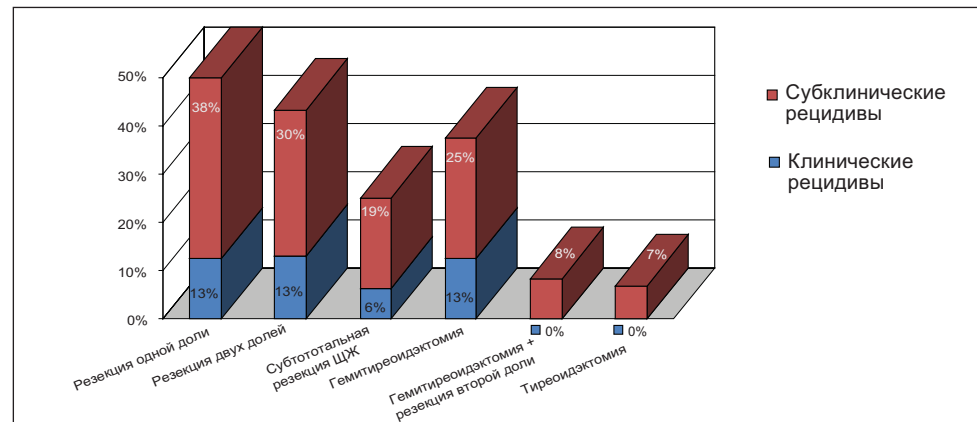


Рис. 2. Частота рецидивов узлообразования через 5 лет после различных по объему операций при узловом зобе

Следует помнить, что при развитии рецидива проведение операции усложняется, что связано с рубцовыми изменениями в области ЩЖ, с трудностями выделения гортанных нервов, идентификации околощитовидных желез и других анатомических структур. Поэтому профилактика рецидивов узлового зоба после первичной операции чрезвычайно важна.

вследствие высвобождения тиреоидных антигенов при операционном повреждении тиреоидной ткани. Аутоиммунный тиреоидит существенно повышает риск развития послеоперационного гипотиреоза, поэтому при повышении титра АТ-ТПО даже при нормализации уровня ТТГ заместительную гормонотерапию L-тироксинами не прекращают. При отсутствии повышения

уровня АТ-ТПО и нижненормальном уровне ТТГ (0,5-1 мМЕ/л) дозу L-тироксина постепенно уменьшают с попыткой отмены препарата через 6-12 мес. В дальнейшем контролируют уровень ТТГ 1 раз в 6-12 мес.

Регулярное проведение ультразвукового мониторинга дает возможность своевременного выявления рецидива узлового зоба или нового заболевания ЩЖ. Например, риск развития рака в оставшейся доле ЩЖ после гемитиреоидэктомии такой же, как и в неоперированной ЩЖ, и составляет менее 1%.

Не следует забывать, что пациенты, оперированные на ЩЗ, подвержены риску развития специфических осложнений тиреоидной хирургии – гипокальциемии и нарушений функции гортани. Поэтому таким больным следует проводить определение уровня кальция в крови каждую неделю в течение первого месяца после операции, а в последующем – 1 раз в 1, 3, 6 мес. При полном восстановлении уровня кальциемии мониторинг этого показателя следует проводить ежегодно. Если гипокальциемия сохраняется более 2 нед после операции, необходимо оценить уровень паратгормона. Концентрация паратгормона на нижней границе нормы или ниже ее свидетельствует о высокой вероятности длительного течения гипокальциемии. Применение витамина D₃ на ранних этапах развития послеоперационной гипокальциемии замедляет регенерацию/восстановление околощитовидных желез, поэтому в этот период рекомендовано применение только препаратов кальция. Необходимость в назначении активного витамина D₃ возникает в том случае, если гипокальциемия сохраняется более 3-4 нед или носит тяжелый характер.

Реабилитация пациентов с нарушенной функцией гортани включает мониторинг состояния голосовых складок (в идеале с помощью видеоларингоскопии), фоноатрию, применение витамина B₁, липоевой кислоты. Если есть основания полагать, что возвратный нерв был пересечен во время операции, показано хирургическое восстановление его целостности. В противном случае следует придерживаться выжидательной тактики до 6-12 месяцев и в дальнейшем принимать решение о восстановительных операциях на нервах или гортани в зависимости от степени утраты функции.

Послеоперационный мониторинг пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу РЩЖ

РЩЖ является наиболее частым онкологическим заболеванием эндокринных органов (90% случаев) и характеризуется самыми быстрыми темпами роста заболеваемости среди всех солидных раковых опухолей человека. РЩЖ может демонстрировать как минимальную агрессивность (100% выживаемость на начальных стадиях папиллярного и фолликулярного РЩЖ), так и крайне неблагоприятное течение с 90% фатальным исходом в течение 6 мес в случае анапластического рака. В структуре РЩЖ сегодня доминируют высокодифференцированные формы – папиллярный (85%) и фолликулярный рак (10%). На мелкоклеточный рак приходится около 4-5% случаев, на анапластический и низкодифференцированный – 1-2%. Самым важным компонентом комбинированного лечения РЩЖ до сих пор остается адекватная радикальная хирургическая операция.

Основными задачами послеоперационного мониторинга при дифференцированном РЩЖ (рис. 3) являются:

- обеспечение оптимальной дозы L-тироксина на каждом этапе лечения (вначале супрессивная доза, а с момента констатации излечения – физиологическая доза препарата);
- констатация излечения у пациентов из групп очень низкого и низкого риска;
- своевременное выявление и лечение рецидива заболевания;
- контроль эффективности лечения при рецидиве/персистенции болезни.

Доза L-тироксина зависит от степени риска рецидива дифференцированного РЩЖ. Согласно современным рекомендациям пациентов с РЩЖ разделяют на три группы риска:

- очень низкий риск – опухоль размером до 1 см без метастазов;
- низкий риск – опухоль размером 1-4 см без метастазов;
- высокий риск – инвазивная опухоль или наличие метастазов.

Пациентам с высоким риском рецидива рекомендуется поддерживать уровень ТТГ меньше 0,1 мМЕ/л, что позволяет остановить или замедлить рост ТТГ-зависимых опухолей. У пациентов с очень низким и низким риском рецидива до момента констатации излечения уровень ТТГ должен составлять 0,1-0,5 мМЕ/л, а после констатации излечения (спустя 8-12 мес) находиться в пределах физиологического диапазона (рис. 4).

Применение L-тироксина после тиреоидэктомии по поводу дифференцированного РЩЖ начинают с дозы 2,5-3 мкг/кг и титруют до целевой на основании динамики уровня ТТГ. Контроль ТТГ рекомендуется осуществлять через 2 мес после коррекции дозы.

L-тироксин, выпускаемый компанией «Берлин-Хеми», является единственным в Украине препаратом тироксина, не содержащим лактозу, что позволяет назначать его и в случае лактозной непереносимости, которая достаточно часто встречается у взрослых пациентов и может мешать достижению эутиреоидного состояния.

После периодов вынужденного гипотиреоза может возникнуть необходимость в дополнительном приеме трийодтиронина до восстановления уровня ТТГ, свободных Т4 и Т3.

Оценка излечения от дифференцированного РЩЖ проводится через 6-12 месяцев и должна включать:

- клиническое обследование;
- определение уровня сывороточного тиреоглобулина (ТГ) после стимуляции высоким уровнем ТТГ (больше 30 мМЕ/л), что достигается путем отмены L-тироксина на 3-4 нед или введения рекомбинантного тиреотропина (уровень стимулированного ТГ должен приближаться к нулевым значениям);
- ультразвуковое исследование шеи.

При каждом измерении уровня ТГ следует также определять титр антител к ТГ. При его повышении результат анализа на ТГ неинформативен. В таком случае проводят сцинтиграфию всего тела с ¹³¹I. Этот метод также показан для обследования больных высокого риска рецидива.

Если у таких больных уровни ТГ повышены, то рекомендовано лечение радиоактивным йодом, даже если УЗИ не выявляет рецидив.

УЗИ шеи с биопсией подозрительных узлов отводится важное место в мониторинге пациентов, перенесших операцию по поводу дифференцированного РЩЖ. Этот метод применяется в комплексе с определением уровня ТГ. Сегодня УЗИ шеи является наиболее чувствительным

Продолжение на стр. 60.



L-Тироксин Берлін-Хемі



**ЛІДЕР, ЯКОМУ ВІДДАЮТЬ ПЕРЕВАГУ
БІЛЬШІСТЬ ЛІКАРІВ УКРАЇНИ***

**ЛІДЕР, ЯКИЙ ПРИЙМАЮТЬ
БІЛЬШІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В УКРАЇНІ***

**ПЕРШИЙ БЕЗЛАКТОЗНИЙ
ЛЕВОТИРОКСИН В УКРАЇНІ****



УНІКАЛЬНА ПОВТОРЮВАНІСТЬ ДОЗИ!

*За даними системи дослідження ринку «Фармстандарт» 11.2011
**Інструкція до медичного застосування препарату
Р.с. № UA/8133/01/01, № UA/8133/01/02

Представництво в Україні:
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29
Тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Основные принципы ведения пациентов, перенесших оперативное вмешательство на щитовидной железе

Продолжение. Начало на стр. 58.

методом выявления регионарных метастазов в лимфатических узлах и рецидивов рака в ложе ЩЖ. Подозрительными в отношении метастатического поражения являются округлые лимфатические узлы (соотношение длины и ширины <2) с микрокальцификатами, кистами, неоднородной структурой, утратой сосудистых ворот, периферической васкуляризацией.

Но не следует забывать, что нередко наблюдается доброкачественное увеличение шейных лимфатических узлов. Поэтому УЗИ проводится в комплексе с определением уровня ТГ, а не взамен ему. По данным некоторых авторов, чувствительность комбинации УЗИ шеи с определением уровня стимулированного ТГ достигает 100%, тогда как чувствительность скинтиграфии, например, составляет только 20-45%. Специфичность УЗИ может быть также повышена с помощью тщательного взвешивания ультразвуковых критериев злокачественности и проведения тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии с реакцией на тиреоглобулин или кальцитонин.

Скintiграфия с ^{131}I позволяет выявлять функционирующие метастазы РЩЖ. При их обнаружении необходимо радиологическое лечение.

Поскольку медулярный РЩЖ характеризуется более агрессивным течением, на первый план в мониторинге пациентов, перенесших операцию по поводу этого заболевания, выходит своевременное выявление и лечение рецидивов заболевания и метастазов. Вторым важным компонентом схемы послеоперационного ведения является компенсация гипотиреоза.

Ключевым прогностическим маркером при медулярном РЩЖ является уровень кальцитонина до и после операции. При опухоли <5 мм и уровне кальцитонина до операции <40 нг/мл наличие регионарных метастазов крайне маловероятно. При уровне кальцитонина <400 нг/мл маловероятно наличие отдаленных метастазов и, если нет данных в пользу поражения лимфоузлов шеи, достаточным объемом операции будет тиреоидэктомия с центральной диссекцией шеи. При уровне кальцитонина >400 нг/мл следует тщательно обследовать пациента на предмет наличия отдаленных метастазов (с помощью КТ, МРТ, ПЭТ, скинтиграфии и др.), так как расширение объема операции при отдаленных метастазах неоправданно в связи с очевидной нерадикальностью предстоящей операции. Если отдаленные метастазы не выявлены, операцию необходимо дополнить радикальной модифицированной латеральной диссекцией шеи.

После операции критическим признан уровень кальцитонина 150 нг/мл. Идеальным результатом операции будет нулевой или нижненормальный уровень кальцитонина крови при отсутствии визуализированных метастазов. Приемлемым результатом, при котором не стоит подвергать больного повторным операциям и поиску отдаленных метастазов, является уровень кальцитонина крови <150 нг/мл, если предыдущая операция отвечала критериям радикальности (тиреоидэктомия + диссекция шеи). Если уровень кальцитонина крови >150 нг/мл, а предыдущая операция отвечала критериям

радикальности (тиреоидэктомия, центральная и латеральная диссекция шеи), то высока вероятность наличия отдаленных метастазов или рецидива рака в области шеи, в связи с чем необходимо применить все доступные средства визуализации для их поиска. В таком случае необходимо выполнить диссекцию шеи. Если ранее не выполнялась диссекция шеи, следует провести ее в адекватном объеме. Также следует провести дистанционную лучевую терапию на область шеи, если она не выполнена ранее.

В последующем следует мониторировать время удвоения концентрации кальцитонина в крови. Именно темпы прироста, а не абсолютное значение кальцитонина является наиболее важным признаком прогрессирования опухоли. Уровни кальцитонина и карциноэмбрионального антигена необходимо оценивать каждые 6 месяцев, при их росте — каждые 1/4 периода удвоения концентрации. При сохранении уровня кальцитонина >150 нг/мл следует повторить поиск отдаленных метастазов с надеждой на возможное их лечение (хирургическое, лучевое). При медленном росте уровня кальцитонина (время удвоения концентрации >2 лет) прогноз оценивается как хороший, системная химиотерапия не требуется. При сокращении времени удвоения кальцитонина до 6 месяцев необходимо обсудить возможность альтернативных методов лечения (стандартная или нацеленная химиотерапия, иммунорадиклотерапия, новые препараты в рамках клинических исследований).

Из средств визуализации для выявления рецидива и метастазов медулярного РЩЖ можно использовать КТ, МРТ и УЗИ шеи. ПЭТ, скинтиграфия с препаратами, тропными к соматостатиновым рецепторам, и йод-131-MIBG-скинтиграфия являются в настоящее время перспективными, но малодоступными методами исследования.

Всем больным медулярным РЩЖ в послеоперационном периоде назначают терапию тиреоидными гормонами, прежде всего L-тироксин в физиологических дозах (1,5-1,7 мкг/кг/сут). Целевой уровень ТТГ при медулярном раке выше по сравнению с пациентами с дифференцированным РЩЖ (папиллярным и фолликулярным) и составляет 0,5-2,5 мМЕ/л. Это связано с отсутствием рецепторов тиреотропина на С-клетках ЩЖ и независимостью медулярных карцином от стимулирующего влияния ТТГ. Уровень ТТГ следует контролировать 1 раз в 3-6 месяцев.

При низкодифференцированном и недифференцированном РЩЖ роль мониторинга сводится преимущественно к паллиативным действиям, поскольку заболевание быстро прогрессирует, несмотря на агрессивную хирургическую тактику.

Послеоперационный мониторинг пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу диффузного токсического зоба

Тотальная тиреоидэктомия — метод выбора в хирургическом лечении болезни Грейвса. Она позволяет надежно излечить болезнь, предупредить развитие рецидива, у большинства больных нормализовать титры антител к рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ), смягчить течение офтальмопатии и вызвать ее регрессию.

Задачи послеоперационного мониторинга после тиреоидэктомии по поводу диффузного токсического зоба включают:

- восстановление и поддержание эутиреоза;

- контроль уровня АТ-рТТГ;
- контроль динамики и лечение офтальмопатии;
- мониторинг функции сердца (лечение постоянной формы мерцательной аритмии);
- своевременное выявление и лечение рецидива заболевания.

После тиреоидэктомии по поводу диффузного токсического зоба обязательно назначают L-тироксин в дозе 1,7-1,9 мкг/кг/сут. Однако контроль тиреоидного статуса осуществляют с помощью оценки уровней свободных Т4 и Т3, поскольку уровень ТТГ может долго оставаться сниженным на фоне повышенных титров АТ-рТТГ.

Риск рецидива после субтотальной резекции составляет 10%, но он возможен даже после тотальной тиреоидэктомии, если она выполнена по субфасциальной методике (остаточная ткань на капсуле железы, в пирамидальном отростке, тиреоидическом тракте). О возможности рецидива следует подумать при супрессии ТТГ более 6 мес.

Длительно сохраняющиеся высокие титры АТ-рТТГ указывают на риск прогрессирования офтальмопатии.

Мониторинг эндокринной офтальмопатии включает объективную оценку состояния тканей орбит и активности процесса. Для оценки тяжести аутоиммунной офтальмопатии применяют классификацию NO SPECS:

- 0 — отсутствие офтальмопатии
- 1 — только субъективные ощущения
- 2 — вовлечение мягких тканей
- 3 — проптоз (экзофтальм)
- 4 — вовлечение глазных мышц
- 5 — вовлечение роговицы
- 6 — вовлечение зрительного нерва.

Важным критерием для определения тактики лечения является активность патологического процесса, поскольку противовоспалительная терапия в неактивной фазе неэффективна. Оценка активности офтальмопатии проводят по шкале CAS (Clinical activity score). При наличии >3 из 7 нижеперечисленных симптомов речь идет об активной офтальмопатии:

- спонтанная ретробульбарная боль;
- боль при взгляде вверх и вниз;
- покраснение век;
- покраснение конъюнктивы;
- отечность век;
- воспаление карункулы (слезного мясца);
- отечность конъюнктивы.

Схема лечения аутоиммунной офтальмопатии включает:

- при любой форме и тяжести заболевания — местные меры;
- при легкой форме — наблюдательная тактика;
- при умеренной тяжести заболевания:
 - в активной фазе — кортикостероиды внутривенно, облучение орбит;
 - в неактивной фазе — декомпрессия орбит, операции на мышцах глаза и веках;
- при очень тяжелом течении — кортикостероиды внутривенно и декомпрессия орбит.

Чрезвычайно важным методом предупреждения прогрессирования офтальмопатии является отказ от курения.

В заключение следует подчеркнуть, что успешное современное хирургическое лечение заболеваний ЩЖ — это сочетание адекватного объема операции, соблюдения принципов ее безопасности и долговременного специфического мониторинга пациентов.

Подготовила **Наталья Мищенко**

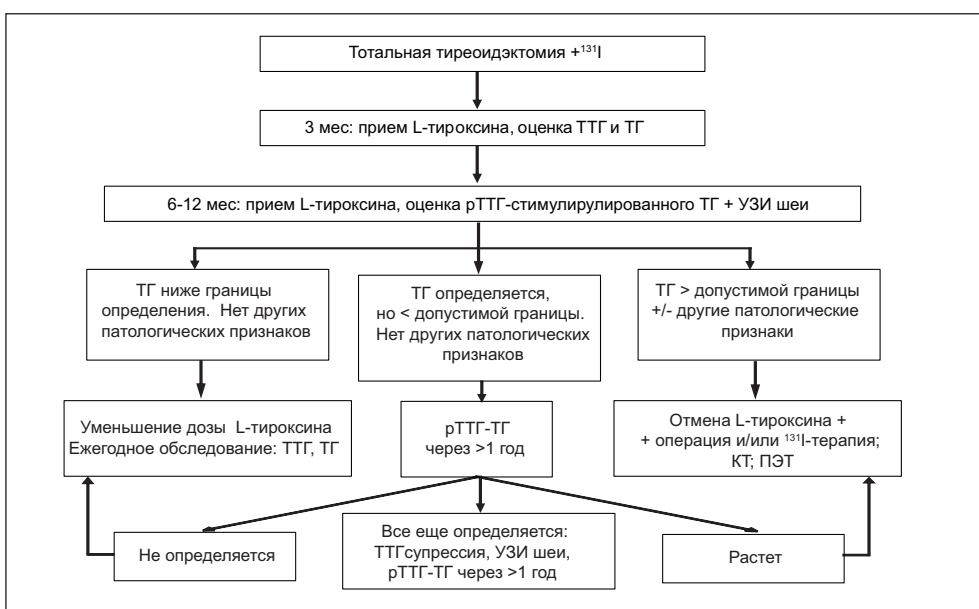


Рис. 3. Алгоритм ведения пациентов с дифференцированным РЩЖ (ETA-2006)

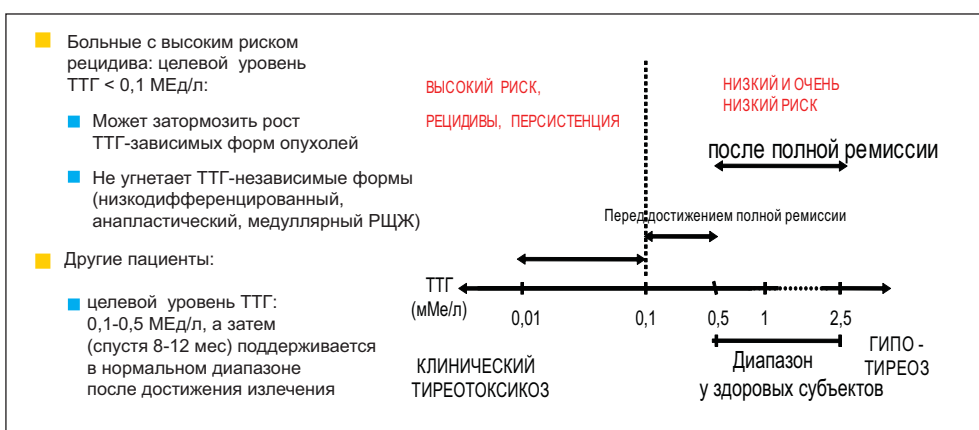


Рис. 4. Лечение L-тироксинем после операции по поводу дифференцированного РЩЖ