

АГЛЯДЫ

УДК 616.441-006.6-615. 577.175.444

Т. А. МИТЮКОВА¹, С. В. МАНЬКОВСКАЯ¹, Т. А. ЛЕОНОВА²

СУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕВОТИРОКСИНОМ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, e-mail: mityukovat@gmail.com,

²Минский городской клинический онкологический диспансер, Беларусь

(Поступила в редакцию 18.01.2015)

По данным мировой статистики, злокачественные опухоли щитовидной железы – наиболее частый эндокринный неопластический процесс, развивающийся у 5–10 % пациентов с узловой тиреоидной патологией. За последние 30 лет в мире заболеваемость высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЦЖ), включающим папиллярные и фолликулярные карциномы, увеличивается на 4 % каждое десятилетие [1].

Согласно данным официальной статистики, в Беларуси на учете с таким диагнозом зарегистрировано около 15 тыс. человек, причем ежегодно фиксируется около тысячи новых случаев [2]. В работах Е. П. Демидчика и соавт. [3] был проведен анализ заболеваемости тиреоидным раком у детей после аварии на Чернобыльской АЭС. За период с 1986 по 1994 г. в Гомельской области более половины случаев отмечено у детей, подвергшихся облучению в возрасте до 6 лет включительно. Получены убедительные данные о связи между средними поглощенными дозами радиойода и заболеваемостью ВДРЦЖ у населения различных районов республики [3]. К концу 2004 г. в Беларуси было зарегистрировано 753 ребенка и 474 подростка, прооперированных по поводу карциномы щитовидной железы. Наиболее резкий подъем заболеваемости отмечался в первые 10–15 лет после аварии, причем этот скачок затрагивал преимущественно когорту лиц, которым на момент аварии было не более 18 лет. После 2001 г. рост заболеваемости ВДРЦЖ сместился из детского и подросткового возраста в группу молодых взрослых [2]. За последние годы отмечено существенное снижение числа случаев тиреоидного рака среди детей и подростков, но при этом продолжается устойчивый ежегодный прирост вновь заболевших среди взрослых.

Лечение ВДРЦЖ предусматривает хирургическое удаление опухоли, радиойодтерапию и супрессивную терапию левотироксином. Прооперированные пациенты должны пожизненно принимать левотироксин с целью подавления уровня тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза в сыворотке крови [4–7]. Тироксинотерапия при ВДРЦЖ основана на экспериментальных и клинических данных, показывающих, что ТТГ стимулирует пролиферацию тиреоидных клеток, поглощение радиойода и продукцию тиреоглобулина (ТГ) фолликулярными клетками щитовидной железы [8, 9]. Лечение тиреоидными гормонами направлено на коррекцию послеоперационного гипотиреоза и подавление роста остаточных опухолевых клеток [4–11].

Установлено, что для максимального подавления продукции ТГ достаточен уровень ТТГ около 0,4 мЕ/л. Дальнейшая супрессия ТТГ не может ингибировать ТТГ-зависимый рост опухоли и метастазирование [12]. Вопрос о целесообразности глубокой супрессии ТТГ (< 0,1 мЕ/л) до сих пор является предметом дискуссий. Кроме того, недавно было обнаружено, что супрессия ТТГ даже с нормальными уровнями свободных фракций Т4 (свТ4) и Т3 (свТ3) вызывает экзоген-

ный субклинический гипертиреоз (СТГ), который влияет на состояние фосфорно-кальциевого обмена и сердечно-сосудистой системы у взрослых [13]. Рассматривая вопрос о супрессии ТТГ у пациентов с ВДРЩЖ, Европейская и Американская тиреоидные ассоциации (ЕТА и АТА) [4–7] рекомендуют проведение гормональной терапии с учетом рисков прогрессии основного заболевания, но у них нет консенсуса о нижних границах супрессии ТТГ, необходимых для оптимального лечения таких пациентов. Вышеуказанные клинические рекомендации не учитывают также возраст пациентов и осложнения, возникающие при использовании супрессивных доз тироксина.

Таким образом, на сегодняшний день нерешенным остается вопрос о соотношении пользы и вреда от проводимой супрессивной тироксинотерапии (СТТ). Данная проблема активно обсуждается в литературе, поскольку ее решение представляется крайне важным для практической медицины.

Влияние супрессии тиреотропного гормона на исход ВДРЩЖ. В настоящее время рассматриваются вопросы оптимальных концентраций ТТГ, приводящих к редукции рецидивов опухоли и улучшающих выживаемость, а также обеспечивающих хорошее качество жизни с минимальными побочными эффектами [14, 15].

В некоторых исследованиях выявлено уменьшение рецидивов опухоли и смертности у пациентов, получающих ТТГ-супрессивную терапию, по сравнению с пациентами, которые не получали тироксин в супрессивных дозах. Лучшая выживаемость при глубокой супрессии ТТГ (0,05–0,1 мЕ/л) впервые была обнаружена при лечении 141 пациента с ВДРЩЖ [16]. Было показано, что пациенты с глубокой супрессией ТТГ (<0,1 мЕ/л) имеют более высокий показатель общей выживаемости ($P < 0,01$), чем пациенты без супрессии ТТГ (>1,0 мЕ/л). При этом наблюдаемый эффект не зависел от начальной стадии заболевания.

Результаты первого исследования Национальной группы лечения тиреоидного рака (NTCCSG) по оценке эффективности СТТ были опубликованы в 1998 г. [17]. Установлено, что супрессия ТТГ ниже минимальных значений (<0,1 мЕ/л) снижает рецидивы у пациентов, имеющих III и IV стадии заболевания, но не дает эффекта у пациентов группы низкого риска по рецидиву/прогрессированию заболевания. При мультивариантном анализе эффект ТТГ-супрессии у пациентов группы высокого риска по рецидиву/прогрессированию опухоли не дает достоверности, если радиоiodтерапия не включена в эту модель.

Ассоциация между длительной СТТ и выживаемостью пациентов была выявлена во втором проспективном когортном исследовании NTCCSG, которое включало 2936 пациентов, получивших лечение по поводу карциномы щитовидной железы [14]. Супрессия ТТГ улучшала общую выживаемость пациентов с высоким и промежуточным риском по рецидиву/прогрессированию заболевания при сохранении ими субнормального (неопределяемого) уровня сывороточного ТТГ в процессе длительного лечения по сравнению с пациентами с нормальным или повышенным уровнем ТТГ [14].

В ретроспективном исследовании [15] проведена оценка риска рецидивов у 366 пациентов с ВДРЩЖ, которые подверглись ТТЭ и абляции радиоiodом. Было показано, что уровень ТТГ > 4,5 мЕ/л является независимым фактором смертности от заболевания, уровень ТТГ 2,0–4,5 мЕ/л отрицательно отражается на показателях безрецидивной и общей выживаемости. При этом существенной разницы в аналогичных показателях при уровне ТТГ менее 0,1 мЕ/л и в диапазоне 0,1–0,4 мЕ/л не обнаружено.

Результаты проведенных исследований демонстрируют, что наиболее глубокая супрессия ТТГ (<0,1 мЕ/л) тироксином необходима только у пациентов высокой группы риска по рецидиву/прогрессированию опухоли, тогда как менее глубокая – у пациентов низкой группы риска. Это соответствует целевым уровням ТТГ на нижней границе нормы у пациентов низкой группы риска, как рекомендуют АТА и ЕТА [4–7].

Побочные эффекты экзогенного субклинического гипертиреоза. Влияние повышенных уровней свободного тироксина. Установлено, что экзогенный и эндогенный гипертиреоз проявляет свои эффекты на тканевом уровне [18]. Показано, что уровень сывороточного общего ТЗ

выше у пациентов с эндогенным субклиническим гипотиреозом (СГ), чем у пациентов с экзогенным СГ. Сывороточный свТ4 иногда повышен у пациентов, получающих СТТ. У этих пациентов общий Т3 и свТ3 часто не выходят за пределы нормы, а соотношение Т4/Т3 выше, чем у пациентов с эндогенным СГ [19]. Повышение концентрации Т3 при СТТ является признаком ятрогенного гипертиреоза, а комбинация показателей свТ3 и ТТГ является лучшим параметром для мониторинга супрессивной терапии у пациентов с ВДРЦЖ [20]. У пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству в объеме тотальной тиреоидэктомии (ТТЭ) и получающих лечение тироксином, показано достоверное повышение свТ4 по сравнению с его дооперационным уровнем, особенно у лиц с достигнутой супрессией ТТГ [21]. Авторы считают, что повышенный уровень Т4 у тиреоидэктомизированных пациентов неизбежен, поскольку обеспечивает необходимую концентрацию Т3, такую же как у эутиреоидного контроля. При отсутствии щитовидной железы следует компенсировать 20 % фракции циркулирующего Т3, который в норме поступает из данного органа [21]. В ряде эпидемиологических исследований сообщается о связи между высоким уровнем свТ4 и побочными кардиоваскулярными эффектами у пожилых лиц [22, 23]. Результаты популяционного исследования, выполненного на 5860 субъектах в возрасте 65 лет и старше, показывают, что средняя концентрация свТ4 была выше у пациентов с мерцательной аритмией, чем у лиц без сердечной патологии [22]. Повышенный свТ4 имеет прогностическое значение у лиц очень пожилого возраста [23]. Установлено, что существует повышенный риск кардиоваскулярной смертности у субъектов старше 85 лет с повышенным свТ4 в течение 4-летнего периода наблюдения. Эти данные указывают, что у пациентов пожилого возраста независимо от сывороточного уровня ТТГ следует избегать высокого уровня свТ4 при длительной СТТ.

Побочные кардиоваскулярные эффекты у пациентов молодого и среднего возраста. В ряде социальных и медицинских исследований [24] показано, что супрессивные дозы тироксина, приводящие к неопределяемым уровням ТТГ, улучшают качество жизни пациентов с ВДРЦЖ. В то же время имеются и побочные эффекты такого лечения. Так, у пациентов молодого и среднего возраста, получающих длительно СТТ, наблюдаются некоторые признаки риска кардиоваскулярных заболеваний (повышение частоты пульса, нарастание массы левого желудочка, повышение АД, диастолическая дисфункция) [25, 26]. Эти изменения имеют клиническое значение, поскольку факторы кардиоваскулярного риска являются предикторами будущих заболеваний сердечно-сосудистой системы и повышенного риска смертности от сердечно-сосудистой патологии [27–29]. Установлено, что пациенты с глубокой супрессией ТТГ ($<0,03$ мЕ/л, неопределяемые значения) имели повышенный риск кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Пациенты с ТТГ ниже границы нормы, но не в зоне глубокой супрессии ($0,04–0,4$ мЕ/л) не имели повышенного риска кардиоваскулярных заболеваний и аритмии. Эти данные демонстрируют, что пациенты, получающие длительную терапию тироксином, должны сохранять низкий уровень ТТГ, но не глубоко супрессированный, близкий к неопределяемым значениям ($\text{ТТГ} < 0,03$ мЕ/л) [27–29].

Побочные кардиоваскулярные эффекты у пожилых пациентов. Побочные эффекты СТТ тесно связаны с возрастом пациентов [30]. Пациенты в возрасте 60 лет и старше имеют более высокий риск развития побочных эффектов, чем пациенты среднего и молодого возраста. Однако у лиц пожилого возраста влияние тиреоидных гормонов протекает менее симптоматично, чем у молодых [30]. Мерцательная аритмия предсердий может быть первой манифестацией СГ у пожилых пациентов. Проспективные исследования показывают, что риск мерцательной аритмии предсердий у пожилых при эндогенном или экзогенном СГ повышается в 10 раз по сравнению с таковым у эутиреоидных субъектов в течение 13-летнего наблюдения [31, 32]. Высокий риск мерцательной аритмии у пожилых лиц ассоциирован с супрессией ТТГ в интервале значений $0,1–0,4$ мЕ/л. Мерцательная аритмия является важным фактором кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у пациентов с тиреотоксикозом на уровне популяции.

Плотность костной ткани и риск переломов при экзогенном СГ. Клинический гипертиреоз является важным фактором риска остеопороза и переломов [33]. Повышенный уровень Т4 у экспериментальных животных вызывает остеопению, которая в кортикальных костях более выражена, чем в трабекулярных костях [34]. Опубликованы данные, оценивающие эффекты СТТ на

минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у пациентов с ВДРЦЖ [35, 36]. Результаты показывают, что супрессия ТТГ не влияет на МПКТ у мужчин и у пременопаузальных женщин, в то время как у постменопаузальных пациенток имеется риск потери костной массы. В ряде исследований показано, что СТТ ускоряет turnover костной ткани, но только у постменопаузальных женщин [37].

Нет однозначных данных о том, при какой степени супрессивного эффекта на уровень ТТГ можно избежать этого негативного побочного эффекта. В некоторых исследованиях изучено, насколько СГ повышает риск переломов. Опрос женщин ВДРЦЖ выявил, что возраст их первых переломов был более ранним ($P < 0,01$), чем у женщин без тиреоидной патологии [38]. Оценка риска переломов, проведенная в проспективном исследовании на 686 женщинах в возрасте старше 65 лет с низким уровнем ТТГ, имеющих проявления СГ, показала, что у женщин с уровнем ТТГ $< 0,1$ мЕ/л повышенный риск переломов возрастал 3–4-кратно по сравнению с женщинами с нормальным уровнем ТТГ. Женщины с уровнем ТТГ в пределах 0,1–0,5 мЕ/л также имели повышенный риск переломов [38]. Глубоко супрессированный уровень ТТГ ($< 0,03$ мЕ/л) был ассоциирован с удвоенным риском переломов у постменопаузальных женщин (средний возраст около 60 лет), получающих терапию тироксином. Пациенты мужского пола со сниженным уровнем ТТГ, выходящим за пределы нормы, но не глубоко супрессированным (0,04–0,4 мЕ/л), не имели повышенного риска переломов [39].

Терапия тироксином при ВДРЦЖ: баланс между агрессивностью прогрессии рака и риском побочных эффектов. Мировой опыт показывает, что около 10–15 % пациентов, прооперированных по поводу ВДРЦЖ, в дальнейшем могут иметь отдаленные метастазы, в 5–8 % случаев возможна гибель пациентов от основного заболевания [40]. Пациенты с низким риском по рецидиву/прогрессии заболевания, которые составляют 80 % от всех пациентов ВДРЦЖ, получают незначительную пользу от длительной СТТ [40].

В настоящее время ключевыми вопросами для практикующих врачей являются: во-первых, кто из пациентов с ВДРЦЖ нуждается в глубокой супрессии сывороточного ТТГ; во-вторых, на что необходимо обращать внимание с увеличением возраста пациента; в-третьих, как происходит нарастание осложнений при различных уровнях супрессии ТТГ.

Современные клинические руководства по мониторингу пациентов с ВДРЦЖ, включая АТА и ЕТА [4–7], национальные рекомендации стран СНГ [41–43], предписывают учитывать агрессивность тиреоидного рака, подразделяя пациентов на группы низкого, промежуточного и высокого риска по рецидиву/прогрессии опухоли после начального хирургического этапа лечения. Вопрос о побочных эффектах СТТ на сегодняшний день не имеет строгих определений и однозначных рекомендаций, хотя эти проблемы все чаще поднимаются в литературе и требуют классификации наряду с факторами риска рецидива/прогрессии основного заболевания. Предварительная оценка побочных эффектов СТТ должна опираться на факторы риска, описанные в литературе [40].

Высокий риск побочных эффектов СТТ наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (нарушения ритма сердца, ИБС, риск/наличие транзиторных ишемических атак и инсультов), с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (хроническая почечная недостаточность, диабет), с остеопорозом, у женщин в постменопаузе.

Умеренный риск побочных эффектов СТТ отмечается у пациентов старше 60 лет, имеющих факторы риска кардиоваскулярных заболеваний (увеличенный индекс массы миокарда левого желудочка сердца или гипертрофию левого желудочка, диастолическую дисфункцию сердца), артериальную гипертензию, сахарный диабет, остеопению, факторы риска остеопороза, у женщин в менопаузе.

Низкий риск побочных эффектов СТТ наблюдается у пациентов молодого и среднего возраста, при отсутствии симптомов и проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений сердечного ритма, при отсутствии факторов кардиоваскулярного риска, сахарного диабета, почечной недостаточности, остеопороза и остеопении, при нормальной МПКТ.

Таким образом, оценка и коррекция дозы тироксина, особенно при длительном мониторинге пациентов ВДРЦЖ, должна учитывать как факторы риска рецидива/прогрессии основного за-

болевания, так и факторы риска побочных эффектов СТТ [40]. В процессе лечения пациентов могут возникать различные комбинации рисков от основного заболевания и от побочных эффектов СТТ. Данные литературы свидетельствуют о том, что супрессивная гормонотерапия снижает риск рецидивов и улучшает выживаемость только у пациентов высокого риска рецидива/прогрессии ВДРЩЖ. Супрессия ТТГ ответственна не только за потенциальную пользу при лечении основного заболевания, но и за потенциальный риск, связанный с состоянием длительного СГ. Особенно большие сложности возникают при лечении пациентов пожилого возраста с серьезными сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистая патология, диабет и др.). Четкие градации степени супрессии ТТГ для этих пациентов не отражены в ныне существующих клинических руководствах. Очевидно, что при назначении СТТ необходимо взвешивать потенциальную пользу от лечения тироксином и потенциальный вред побочных эффектов, которые могут затрагивать сердечно-сосудистую систему и костный метаболизм. Возможно, в будущем при лечении будут использованы аналоги тиреоидных гормонов, подавляющие продукцию ТТГ гипофизом, но не влияющие на сердечно-сосудистую и костную системы организма. Однако в настоящее время остро стоит вопрос об определении четких критериев для ранжированной СТТ пациентов с ВДРЩЖ. Обоснование таких критериев, безусловно, должно проводиться на базе современных клинических руководств, разработанных международными ассоциациями тироидологов и использующихся во всем мире, включая страны СНГ [4–7, 41–43], с привлечением обобщающих данных литературы [40] и собственного опыта мониторинга пациентов с ВДРЩЖ.

Заслуживают внимания опыт и трактовка данной проблемы, представленные в работе российских эндокринологов [44]. Авторы подтверждают мнение о том, что современная концепция выбора тактики лечения гормональными препаратами должна базироваться на сочетании эффективности–побочные эффекты. Поскольку СТТ не является безопасной для пациентов, необходимо ранжировать риски, возникающие на фоне СГ, опираясь на имеющиеся в литературе данные по этому вопросу [44]. Авторы обосновывают концепцию, близкую к изложенной в работе В. Biondi, D. S. Cooper [40]. Российские ученые предлагают выделять клинические группы риска по развитию осложнений СГ: *низкий риск* (молодой и средний возраст, отсутствие признаков и рисков сердечно-сосудистых заболеваний), *умеренный риск* (факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарный диабет, менопауза, остеопения, факторы риска остеопороза), *высокий риск* (ишемическая болезнь сердца, постменопауза, остеопороз, тяжелые сопутствующие заболевания) [44].

В Республике Беларусь в 2012 г. были разработаны и утверждены клинические протоколы «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных заболеваний», содержащие подробную информацию по вопросам диагностики, классификации и особенностям лечения при различных формах рака ЩЖ [45]. Рекомендации указывают, что у пациентов высокого риска по прогрессии основного заболевания (экстратиреоидный папиллярный или фолликулярный рак (pT4N0–1M0–1)) супрессивная терапия должна проводиться пожизненно. Перевод на заместительную терапию возможен у пациентов с изначально низким риском развития рецидивов, при интратиреоидном ВДРЩЖ, если в течение 15 лет не было рецидивов и метастазов, при микрокарциноме ВДРЩЖ, если на протяжении 10 лет не было рецидивов и метастазов. Независимо от гистологической формы опухоли в некоторых ситуациях (у лиц старше 65 лет с заболеваниями сердца и у лиц со стойкой продолжительной ремиссией более 10–15 лет) возможен перевод на заместительную терапию [45].

Обобщение результатов мониторинга пациентов с ВДРЩЖ на современном этапе в Республике Беларусь демонстрирует, что большинство пациентов имеют супрессированный уровень ТТГ ($< 0,5$ мЕ/л), при этом проявления СГ могут наблюдаться у лиц, получающих стандартные дозы левотироксина (2,5–2,6 мкг/кг массы тела) [46]. На практике врач часто сталкивается с жалобами и объективными результатами обследований, свидетельствующими о развитии побочных эффектов СГ. Изучение индивидуальной чувствительности пациентов к проводимой супрессивной терапии показало, что лица с повышенным индексом массы тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) имеют сниженную удельную потребность в тироксине и выходят на супрессированный уровень ТТГ ($< 0,5$ мЕ/л) при средней дозе тироксина 2,3 мкг/кг массы тела, в то время как лица с нор-

мальным ИМТ (18–24,9 кг/м²) достигают того же уровня супрессии ТТГ при средней дозе препарата 2,7 мкг/кг [46]. Поскольку пациенты с избыточной массой тела и ожирением являются группой риска по развитию метаболического синдрома и сердечно-сосудистой патологии, важно учитывать их сниженную потребность в тироксине для достижения супрессивного эффекта. Наряду с этим и у лиц с нормальной массой тела могут выявляться индивидуальные реакции на стандартные дозы тироксина, которые проявляются в виде повышенных уровней свободных фракций тиреоидных гормонов, особенно свТ3, а также в характерных метаболических проявлениях, свойственных высоким дозам трийодтиронина [46, 47]. Исходя из этого, целесообразно оценивать уровень не только свТ4, но и свТ3, так как повышение последнего и снижение соотношения свТ4/свТ3 (<5,0) являются признаками развивающегося гипертиреоза. На сегодняшний день существует необходимость коррекции алгоритма мониторинга пациентов ВДРЦЖ с учетом ранжированных рисков побочных эффектов от СТТ, а также индивидуальной чувствительности пациентов к стандартным дозам левотироксина.

Литература

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. // *CA Cancer J. Clin.* 2008. Vol. 58. P. 71–96.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь // Офиц. стат. сб. за 2012 г. Минск, 2011.
3. Демидчик Е. П., Цыб А. Ф., Лушников Е. Ф. Рак щитовидной железы у детей: последствия аварии на Чернобыльской АЭС. М., 1996.
4. Pacini F. // *Thyroid.* 2006. Vol. 16, N 2. P. 103–104.
5. Cooper D. S., Doherty G. M., Haug B. R. et al. // *Thyroid.* 2006. Vol. 16, N 2. P. 109–142.
6. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 54. P. 787–803.
7. Cooper D. S., Doherty G. M., Haug B. R. et al. // *Thyroid.* 2009. Vol. 19. P. 1167–1214.
8. Brabant G. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 1167–1169.
9. Pacini F., Lari R., Mazzeo S. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1985. Vol. 23. P. 405–411.
10. Wang P. W., Wang S. T., Liu R. T. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 4549–4553.
11. Goldberg L. D., Ditchek N. T. // *JAMA.* 1981. Vol. 245. P. 953–954.
12. Biondi B., Filetti S., Schlumberger M. // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 1. P. 32–40.
13. Biondi B., Cooper D. S. // *Endocrinol. Rev.* 2008. Vol. 29. P. 76–131.
14. Jonklaas J., Sarlis N. J., Litofski D. et al. // *Thyroid.* 2006. Vol. 16. P. 1229–1242.
15. Hovens G. C., Stokkei M. P., Kievit J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 2610–2615.
16. Pujol P., Daures J. P., Nsakala N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 4318–4323.
17. Cooper D. S., Specker B., Ho M. et al. // *Thyroid.* 1998. Vol. 8. P. 737–744.
18. Biondi B., Cooper D. S. // *Endocrinol. Rev.* 2008. Vol. 29. P. 76–131.
19. Mihailescu D. V., Schneider A. B. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 2188–2193.
20. Liewendahl K., Helenius T., Lamberg B. A. et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1987. Vol. 116. P. 418–424.
21. Jonklaas J., Davidson B., Bhagat S. et al. // *JAMA.* 2008. Vol. 299. P. 769–777.
22. Gammage M. D., Parle J. V., Holder R. L. et al. // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. P. 928–934.
23. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A. J. et al. // *JAMA.* 2004. Vol. 292. P. 2591–2599.
24. Botella-Carretero J. I., Galan J. M., Caballero C. et al. // *Endocrinol.-Relat. Cancer.* 2003. Vol. 10. P. 601–610.
25. Botella-Carretero J. I., Gomez-Bueno M., Barrios V. et al. // *Endocrinol.-Relat. Cancer.* 2004. Vol. 11. P. 345–356.
26. Gullu S., Altuntas F., Dincer I. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. Vol. 150. P. 655–661.
27. Haider A. W., Larson M. G., Benjamin E. J. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 32. P. 1454–1459.
28. Levy D., Garrison R. J., Savage D. D. et al. // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. P. 1561–1566.
29. Bonow R. O., Udelson J. E. // *Ann. Intern. Med.* 1992. Vol. 117. P. 502–510.
30. Samuels M. H. // *Thyroid.* 1998. Vol. 8. P. 803–813.
31. Sawin C. T., Geller A., Wolf P. A. et al. // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. P. 1249–1252.
32. Cappola A. R., Fried L. P., Arnold A. M. et al. // *JAMA.* 2006. Vol. 295. P. 1033–1041.
33. Vestergaard P., Rejnmark L., Weeke J. et al. // *Thyroid.* 2000. Vol. 10. P. 341–348.
34. Ongphiphadhanakul B., Alex S., Braverman L. E. et al. // *J. Bone Miner. Res.* 1992. Vol. 7. P. 1227–1231.
35. Quan M. L., Pasiaka J. L., Rorstad O. et al. // *J. Surg. Oncol.* 2002. Vol. 79. P. 62–69.
36. Heemstra K. A., Hamdy N. A., Romijn J. A. et al. // *Thyroid.* 2006. Vol. 16. P. 583–591.
37. Kung A. W., Yeung S. S. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 1232–1236.
38. Solomon B. L., Wartofsky L., Burman K. D. // *Thyroid.* 1993. Vol. 3. P. 17–23.
39. Bauer D. C., Ettinger B., Nevitt M. C. et al. // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. P. 561–568.
40. Biondi B., Cooper D. S. // *Thyroid.* 2010. Vol. 20. P. 135–146.
41. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. Заболевания щитовидной железы / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М., 2009.
42. Диагностика и лечение дифференцированно рака щитовидной железы: нац. клин. рекомендации. М., 2009.

43. *Леонова Т. А., Дрозд В. М., Митюкова Т. А.* и др. Современные аспекты комплексного лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы: инструкция по применению метода, утв. МЗ РБ 30.01.2009 г. Рег. № 153–1108. Минск, 2009.

44. *Румянцев О. П., Корнев С. В., Румянцева У. В.* // Опухоли головы и шеи. 2013. № 2. С. 5–8.

45. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных заболеваний: приказ МЗ РБ № 258 от 11.03.2012 г. Минск, 2012.

46. *Митюкова Т. А., Окулевич Н. М., Леонова Т. А.* и др. // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. 2014. № 2. С. 81–89.

47. *Refetoff S., Dumitrescu A. M.* // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabol. 2007. Vol. 21, N 2. P. 277–305.

T. A. MITYKOVA, S. V. MANKOVSKAYA, T. A. LEONOVA

MODERN APPROACHES TO LEVOTHYROXINE SUPPRESSIVE THERAPY OF HIGH DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Summary

The discussion material presented in the review of suppressive therapy used in patients with operated high differentiated thyroid cancer justifies the need in suppressive therapy in effort to suppress the proliferation of residual thyroid cells and to reduce a risk of a re-growth of tumors. Along with this, the data on the side effects of subclinic hyperthyroidism developing due to the use of supraphysiological thyroxine doses are presented. Having considered the literature data, normative documents and own experience, it is expedient to find a balanced approach allowing both for the risks of a re-growth of tumors and for the risks of side effects of levothyroxine suppressive therapy.