

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© М.В. Рейнберг^{1*}, А.В. Кияев², Р.А. Черников³, И.В. Вересенко², К.Ю. Слащук¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является одной из самых распространенных патологий среди злокачественных новообразований эндокринной системы с прогрессивным увеличением заболеваемости за последние десятилетия. В структуре ДРЩЖ заболеваемость в детской возрастной группе встречается относительно редко и обладает превосходными прогнозами в контексте опухоли-специфической выживаемости. Тем не менее преобладание у детей более распространенных форм заболевания и частота рецидивов ставит перед междисциплинарной командой вопросы о выборе оптимальной тактики ведения таких пациентов, с акцентом не на радикальное излечение от заболевания, но с сохранением и поддержанием качества жизни. Согласно данным мировой практики, факт наличия онкологического заболевания, вариабельность уровня тиреоидных гормонов в связи с необходимостью супрессивной терапии либо проведения диагностических исследований в условиях индуцированного гипотиреоза может отражаться на качестве жизни в виде увеличения частоты тревожных и депрессивных симптомов у детей и их родителей, когнитивного и физического функционирования. Перечисленные симптомы могут аггравировать на фоне гипотиреоза и непосредственно коррелировать с уровнем ТТГ. С целью поддержания качества жизни в период динамического наблюдения и рестратификации групп риска с определением показаний к радиойодтерапии нами был предложен метод редуцированных доз в качестве альтернативы отмене тиреоидных гормонов для оценки стимулированного тиреоглобулина при достижении порогового уровня ТТГ >30 мМЕ/л. В статье описана серия из двух пациентов с положительным опытом применения метода в виде отсутствия гипотиреоз-характерных жалоб, с сохранением свободных фракций тиреоидных гормонов, с достижением адекватного целевого уровня ТТГ и информативными показателями опухолевых маркеров. Результаты исследования подчеркивают важность индивидуального подхода к тактике ведения детей с ДРЩЖ, показывают потенциальную эффективность метода редуцированных доз в поддержании качества жизни этих пациентов. Дальнейшие исследования и клинические наблюдения необходимы для более глубокого понимания применимости данного метода и его влияния на долгосрочные результаты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дифференцированный рак щитовидной железы; дети; метод редуцированных доз левотироксина; стимулированный тиреоглобулин; динамическое наблюдение.

DYNAMIC OBSERVATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS FOLLOWING MANAGEMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER

© Maria V. Reinberg^{1*}, Aleksei V. Kiyaev², Roman A. Chernikov³, Irina V. Veresenko², Konstantin Yu. Slashchuk¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³Saint Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russia

Differentiated thyroid cancer (DTC) is one of the most common malignancies within the endocrine system, with a progressively increasing incidence over recent decades. In the structure of DTC, occurrence in the pediatric age group is relatively rare and is associated with excellent prognoses in terms of disease-specific survival. However, the prevalence of advanced disease in children and the frequency of recurrences present interdisciplinary teams with questions regarding the optimal management approach for such patients, focusing not on achieving disease eradication but preserving and maintaining quality of life. Notably, the presence of oncological pathology, coupled with fluctuations in thyroid hormone levels due to therapeutic interventions, underscores the importance of maintaining psychological and physiological well-being that are affected by the increased frequency of anxiety and depressive symptoms in children and their parents, as well as cognitive and physical functioning. These symptoms may exacerbate against the backdrop of hypothyroidism and directly correlate with TSH levels. To maintain quality of life during the period of dynamic observation and risk group re-stratification, we proposed a method of reduced thyroid hormone doses as an alternative to discontinuing thyroid hormones to assess stimulated thyroglobulin when reaching a threshold TSH level >30 mIU/L. The method was implemented in 2 pediatric patients,

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



showing positive outcomes in terms of absence of hypothyroidism-related complaints, preservation of free thyroid hormone fractions, achievement of adequate target TSH levels, and informative tumor marker indicators. The results of our study underscore the importance of an individualized approach to the management of children with DTC and demonstrate the potential effectiveness of the reduced dose method in maintaining the quality of life of these patients. Further research and clinical observations are necessary for a deeper understanding of the applicability of this method and its impact on long-term outcomes.

KEYWORDS: *differentiated thyroid cancer; children; reduced doses of levothyroxine method; stimulated thyroglobulin; dynamic observation.*

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет группу орфанных патологий в структуре заболеваний эндокринных органов в педиатрической группе, занимая второе место после Ходжкинской лимфомы [1–3]. Тем не менее, согласно мировой статистике, за последние десятилетия заболеваемость РЩЖ у детей и подростков увеличилась как минимум двукратно и продолжает расти [4]. По данным на 2021 г., в России заболеваемость составила 0,41 на 100 000 человек в возрасте 0–17 лет, с приростом на 40% за год [2]. Удельный вес заболеваемости РЩЖ отличается более высокими показателями у подростков (15–19 лет), составляя 11,8%, среди детей наибольший процент приходится на возрастную группу 10–14 лет, где составляет 6,25% [1, 2].

Аналогично структуре РЩЖ у взрослых пациентов, в педиатрической группе преобладает дифференцированная форма рака (ДРЩЖ) с преимущественным гистологическим типом в виде папиллярного, реже — фолликулярного и онкоцитарного вариантов [5, 6]. Отличием является частая встречаемость более агрессивного течения патологии, для которого характерно преобладание экстраклеточной инвазии в прилежащие ткани щитовидной железы (ШЖ), более высокой распространенности первичной опухоли согласно TNM-классификации, локорегионарного и отдаленного метастазирования, радиоодорезистентности (РЙР) [7–9].

Однако 10- и 30-летняя общая выживаемость, несмотря на более агрессивные клинико-патологические характеристики опухоли, достигает более 90% [10, 11]. Принимая во внимание благоприятное течение ДРЩЖ, основным подходом к ведению таких пациентов, помимо хирургического лечения и рассмотрения последующей возможности проведения радиоiodтерапии, является динамическое наблюдение с контролем лабораторных и инструментальных показателей, периодичность которых определяется в индивидуальном порядке. В процессе активного наблюдения эндокринный статус пациента может неоднократно меняться с индуцированного тиреотоксикоза (ввиду супрессии ТТГ с терапевтической целью) на транзиторный ятрогенный гипотиреоз (вследствие необходимости оценки стимулированных показателей тиреоглобулина (ТГ) и антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ)).

В статье мы рассмотрим общую тактику ведения педиатрических пациентов с ДРЩЖ, влияние врачебных решений на качество жизни пациентов и предложим способ модификации диагностического алгоритма с помощью применения редуцированных доз левотироксина натрия (ЛТ4) как способ оценки ТТГ-стимулированного уровня ТГ.

АЛГОРИТМ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЕКТОМИИ

Важным этапом в наблюдении пациентов после тиреоидэктомии является стратификация группы риска рецидива, которая делится на послеоперационную и динамическую [12]. Основываясь на рекомендациях экспертных российских и зарубежных сообществ, возможно классифицировать пациентов на 3 группы, согласно данным гистологического исследования и на основании лабораторных параметров, оцениваемых через 3 месяца после хирургического лечения.

К низкой группе риска относятся пациенты с pT1a-T2 размером опухоли, неагрессивным гистотипом, отсутствием сосудистой и экстраклеточной инвазии, с N0 или N1a с пораженными лимфоузлами в количестве менее 5, размером <0,2 см. Лабораторно низкому риску соответствует нестимулированный уровень ТГ <0,2 нг/мл.

К промежуточной группе риска относятся пациенты с одним из признаков: размер узла первичной опухоли >4 см, сосудистая инвазия при папиллярном РЩЖ, макроскопически минимальное экстраклеточное распространение, агрессивный гистологический вариант, положительный край резекции, cN1 или pN1 при поражении >5 лимфатических узлов, макрометастазы (размером <3 см в наибольшем измерении), уровень нестимулированного ТГ — менее 1 нг/мл (стимулированный — менее 10 нг/мл).

К высокой группе риска относятся пациенты с наличием одного из следующих признаков: резидуальная опухоль; pN1 с любым метастатическим лимфатическим узлом размером >3 см в наибольшем измерении; макроскопическая экстраклеточная инвазия; широко инвазивный фолликулярный рак (>4 очагов); подозрение на отдаленные метастазы; уровень нестимулированного ТГ — более 1 нг/мл (стимулированный — более 10 нг/мл).

В процессе динамической стратификации клиницист может получить данные, свидетельствующие о ремиссии заболевания, биохимическом рецидиве, структурном рецидиве либо неопределенном опухолевом статусе [13, 14].

Тактика динамического наблюдения, как уже говорилось, основывается на определении ТГ, АТ к ТГ, ТТГ, по показаниям — выполнение УЗИ ложа ЩЖ и лимфатических узлов шеи, КТ органов грудной клетки, диагностической сцинтиграфии всего тела (дСВТ) с радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП) I^{-123}/I^{-131} . Периодичность наблюдения также индивидуальна: в среднем пациентам низкого риска рекомендовано продолжить оценку опухолевых маркеров 1 раз в 6–12 месяцев при стабильном течении заболевания, проведение визуализирующих исследований — по показаниям. Пациентам промежуточного риска — 1 раз в 3–6 месяцев.

При стабильном течении заболевания возможно придерживаться указанных временных интервалов, однако при сохранении роста лабораторных показателей, неопределенного опухолевого статуса, биохимического рецидива либо при подозрении на структурный рецидив возможно рассмотреть укорочение периода наблюдения и вопрос о проведении дСВТ с РФЛП I-¹²³/I-¹³¹. Отдельному вниманию подлежат пациенты высокого риска, в том числе после неоднократных курсов радиойодтерапии (РЙТ), в том числе резистентные к РЙТ, которым в ряде случаев целесообразно сократить время оценки опухолевых маркеров в динамике до 3-месячного интервала. Таким пациентам гораздо чаще будет требоваться проведение визуализирующих исследований, в том числе дСВТ с РФЛП I-¹²³/I-¹³¹ на фоне стимуляции ТТГ.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Известно, что качество жизни пациентов, которые прошли хирургическое лечение по поводу ДРЩЖ, заметно снижено по сравнению со здоровой популяцией, что связано как с вторичными осложнениями после операционного вмешательства, так и с фактом наличия онкологического заболевания [15–17]. Среди наиболее значимых доменов жизни в исследованиях на взрослой популяции наиболее подверженным изменениям были социальная, финансовая, психоэмоциональная сферы, физическое состояние и соматическое здоровье [18–20]. В особенности у пациентов с ДРЩЖ чаще встречались признаки депрессивного расстройства, тревожности, тиреод-специфические жалобы, а также такие неспецифические жалобы, как слабость, повышенная утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке и более быстрое умственное утомление [18, 21]. Так, в исследовании Dionisi-Vici M. и др. на выборке из 73 человек в 67,1% случаях сообщалось о наличии эмоциональных проблем (депрессия, страх, нервозность, апатия, переживания и страх за потерю интереса к их привычной / обыденной активности) [21]. Tagay S. и соавт. сообщают о превалировании тревожного расстройства (62,5%) над симптомами депрессии у пациентов в состоянии транзитного гипотиреоза [22]. Сниженное качество жизни отмечалось в том числе и у пациентов, находящихся в ремиссии, без признаков рецидивирующего течения заболевания [23], при этом даже спустя годы наблюдения у некоторых пациентов могут сохраняться те или иные жалобы, приводя к ухудшению общего состояния [24].

В отличие от старшей возрастной группы, количество исследований, направленных на оценку качества жизни среди детей и подростков, немногочисленно, однако также сообщается о тенденции к ее снижению по сравнению со здоровыми детьми [25]. Nies M. и соавт. изучили качество жизни пациентов, которым диагноз «ДРЩЖ» был установлен в детском возрасте, спустя в среднем 17 лет наблюдения. Несмотря на нормализацию большинства аспектов жизни, пациенты все еще отмечали наличие физических проблем, снижение социального взаимодействия в связи с последним и повышенную психическую утомляемость [24]. Сохранение проблем с физической активностью продемонстрировано и в других

работах [20, 26]. В исследовании Oren A. и соавт. общее качество жизни пациентов с ДРЩЖ не отличалось от такового у участников контрольной группы, однако при анализе отдельных показателей уровень социальной тревожности повышался у подростков с более высоким уровнем ТТГ [27]. Другие исследователи показали, что как повышение, так и супрессия ТТГ может влиять на уровень тревожного расстройства пациентов [22].

ВЛИЯНИЕ ТРАНЗИТОРНОГО ГИПОТИРЕОЗА НА ИЗМЕНЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Как упоминалось ранее, можно отметить более частую распространенность исходно-распространенных форм заболевания, больший процент РЙТ пациентов, что требует значимо более частого проведения динамического мониторинга. В рамках динамического обследования большую информативность будет иметь оценка стимулированных показателей ТГ, АТ к ТГ, дСВТ в индивидуальном порядке. С целью стимуляции ТТГ и его достижения >30 мМЕ/л, как правило, требуется отмена тиреоидных гормонов либо введение тиреотропина-альфа (off-label у детей) с развитием ятрогенного гипотиреоза. В таком случае гипотиреоз будет ассоциирован с развитием определенных нежелательных явлений, в патогенетическом развитии которых задействованы практически все органы и системы органов. Как правило, наиболее частые симптомы — это зябкость, отсутствие сил, нарушение сна, сухость кожи т.д. [22]. Во взрослой группе пациентов может наблюдаться отягощение хронических заболеваний, таких как артериальная гипертензия, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, нарушение липидного обмена, психомоторного состояния, — через различные опосредованные механизмы [28–31]. Безусловно, в педиатрии встречаемость серьезной сопутствующей патологии, способной негативно повлиять на организм за период гипотиреозного состояния, встречается намного реже. К тому же, в связи с более лабильными процессами физиологической регуляции гипоталамо-гипофизарной оси, прирост ТТГ в ответ на отмену ЛТ4 является более быстрым по сравнению со взрослыми пациентами, что в среднем требует около двух недель отмены тиреоидных гормонов. Однако имеются исследования, свидетельствующие о вероятной ассоциации гипотиреоза у детей с ухудшением показателей липидного профиля, прироста печеночных ферментов, креатинина, увеличением висцерального жира, что должно быть принято во внимание в индивидуальном порядке [32–35]. Вероятно, потенцирование нежелательных явлений и снижение качества жизни связано как с длительностью, так и с выраженностью гипотиреоза [36]. В исследовании Habib A. и др. на 847 пациентах возрастом от 2 до 18 лет сообщалось об отсутствии статистически значимого изменения показателей липидного профиля при субклиническом гипотиреозе [36]. Отдельное внимание стоит уделить снижению когнитивных функций, в том числе внимания, памяти, скорости реакции в ответ на повышение уровня ТТГ [37–39], что может влиять как на социальное взаимодействие, так и на школьную успеваемость. Нельзя не упомянуть о разобщении в привычном укладе родителей/опекунов детей с ДРЩЖ, которые, по данным немногочисленных исследований, также испытывают стресс от наличия онкологического заболевания у ребенка [40, 41].

МЕТОД РЕДУЦИРОВАННЫХ ДОЗ КАК СПОСОБ СОХРАНЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОД ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Принимая во внимания все факторы, способные повлиять на ухудшение течения заболевания, а также частую взаимосвязь отрицательной динамики качества жизни у пациентов педиатрической группы и их родителей, нами был предложен и опробован метод редуцированных доз в аспекте динамического мониторинга пациентов после хирургического лечения по поводу ДРЩЖ. Метод заключается в снижении заместительной дозы ЛТ4 на неполную заместительную, вычисляемую в среднем как 0,8–1,0 мкг/кг препарата в сутки. Контроль уровня ТТГ проводится через 4 недели, и в случае недостижения целевых показателей (>30 мМЕ/л) снижается дополнительно на 12 мкг. Продолжение приема ЛТ4, во-первых, повышает комплаентность пациента и систематизирует к постоянному режиму приема препарата, что особенно важно для педиатрической группы. Во-вторых, сниженная доза позволяет удерживать свободные фракции гормонов на оптимальном уровне, при достижении адекватной стимуляции ТТГ и сопоставимо эффективной оценке показателей стимулированного ТГ, АТ к ТГ в сравнении с полной отменой препаратов. В клинической практике подобная работа была проведена в качестве подготовки пациентов взрослой группы к проведению РИТ [42]. Однако данных о прогностической ценности метода у детей и подростков как способа подготовки к РИТ или диагностической сцинтиграфии нет, что может потребовать дальнейшей оценки.

Далее представлены данные двух пациентов (табл. 1, 2) в возрасте 8 и 16 лет на момент операции с ДРЩЖ. Пациентам была выполнена тиреоидэктомия с различным объемом лимфодиссекции, исходно стратифицированы как низкий и промежуточный риски рецидива соответственно, согласно федеральным клиническим рекомендациям. Максимальный период наблюдения составил 72 месяца.

Пациент №1 в возрасте 15 лет был прооперирован в июне 2017 г. в объеме тиреоидэктомии по поводу

ПРЩЖ. По результатам гистологического исследования: ПРЩЖ, мультифокальный тип роста, с доминантным узлом максимально до 1,5 см, типичного строения, с инвазией капсулы железы более 500 мкм; узла в перешейке 0,3 см, наличием немногочисленных рассеянных псаммомных телец. Признаков инвазии кровеносных сосудов, лимфоваскулярной или периневральной инвазии нет (pT1b(m)NxM0, стадия I). Поражение лимфатических узлов не поддавалось оценке ввиду объема оперативного вмешательства (без профилактической центральной лимфодиссекции).

Далее проведено 5 точек контроля с 2017 по 2023 гг. с интервалом 1 раз в месяц в течение трех месяцев, далее — по необходимости, с эффективным повышением ТТГ во всех случаях на фоне применения метода редуцированных доз (уменьшение дозы до 1 мкг/кг на 4 недели для оценки стимулированного ТГ). В период между редуциацией дозы ЛТ4 пациент принимал препарат в заместительной дозе 100–112 мкг/сутки.

На фоне нерегулярного приема заместительной дозы ЛТ4 при последнем контроле уровень ТТГ составил 13,97 мМЕ/л, с повышением ТГ до 7,18 нг/мл и увеличением остаточной ткани в ложе ЩЖ до 13 мм (+8 мм от начала наблюдения). Учитывая отсутствие данных за структурный рецидив (на протяжении 6 лет наблюдения, по данным КТ ОГК, участок фиброза — 3 мм без динамики, отсутствие измененных лимфатических узлов на УЗИ шеи), можно предположить, что рост остаточной ткани соответствует уровню ТГ. Учитывая незначительную динамику как стимулированного, так и нестимулированного ТГ в течение 6 лет, мы полагаем, что нет необходимости в проведении РИТ остаточной ткани ЩЖ абляционной активностью I-131. При нарастании уровня ТГ возможно проведение диагностической сцинтиграфии всего тела с решением вопроса о РИТ.

Из всей выборки нами намеренно представлен пациент с низкой компетентностью к гормонозаместительной терапии, что может сказываться на низкой презентабельности метода. Тем не менее, учитывая все препятствующие факторы, нам удалось выстроить индивидуальный

Таблица 1. Динамика показателей пациента №1

Точка контроля	Доза ЛТ4, мкг	ТТГ, мМЕ/л	свТ4 (10–23 ммоль/л)	ТГ, нг/мл	АТ к ТГ	Визуализирующие методы
1 (2017 г.)	50	30,0	18,8	1,57	норма	КТ: очаг фиброза 3 мм
2 (2017 г.)	50	33,6	12,8	5,17	норма	-
2017 г.*	100	0,22	16,9	0,82	норма	-
3 (2017 г.)	50 (н.**)	113,6	9,41	7,24	норма	УЗИ (остаточная ткань в ложе до 5 мм)
4 (2018 г.)	50	26,9	15,9	11,89	норма	УЗИ (в ложе до 7 мм)
2019 г.*	112	1,9	17,7	0,66	норма	-
2020 г.*	100	0,862	19,32	1,44	норма	-
5 (2021 г.)	50	195,1	11,1	33,62	норма	УЗИ (в ложе до 9 мм)
2022 г.*	100 (н.**)	5,6	17,7	2,99	норма	-
2023 г.*	112	1,4	17,2	1,84	норма	-
2023 г.*	112 (н.**)	13,97	16,9	7,18	норма	УЗИ (в ложе до 13 мм)

*Динамический контроль опухолевых маркеров проводился на фоне заместительной дозы ЛТ4.

** Нерегулярный прием ЛТ4.

Таблица 2. Динамика показателей пациента №2

Дата	Доза ЛТ4, мкг	ТТГ, мМЕ/л	свТ4 (9–22 пмоль/л)	ТГ, нг/мл	АТ-ТГ	Визуализирующие методы
21.01.22	50	116,6	11,30	1,30	норма	
21.02.22	50	145,3	12,37	1,47	норма	
21.03.22	62,5	107,8	13,87	0,66	норма	УЗИ «-»
08.06.22	100	14,1	17,33	0,07	норма	
24.08.22	125	0,86	-	0,10	норма	
30.11.22	125	0,19	-	0,13	норма	УЗИ «-»
01.03.23	112	1,35	-	0,10	норма	

план ведения такого пациента, с сопоставлением биохимических и структурных данных, что при детальном обсуждении мультидисциплинарной командой привело к более лабильной тактике ведения больного и отказу от проведения радиойодтерапии на момент последнего контрольного наблюдения. Примечательно, что уровень свТ4 на фоне редуцированной дозы ЛТ4 оставался в пределах референса, несмотря на значимое повышение ТТГ (113,6 и 195,1 мМЕ/л). За период наблюдения жалобы, характерные для симптомов гипотиреоза со стороны пациента, также отсутствовали.

Пациент №2, в возрасте 16 лет в декабре 2021 г. проведена тиреоидэктомия, центральная лимфаденэктомия шейная расширенная по поводу ПРЩЖ. Гистологическое исследование: папиллярный рак щитовидной железы, солидный вариант, мультифокальный тип роста с доминантным узлом 2,2 см, с инвазией капсулы доли и распространением псаммомных телец в жировую клетчатку. Диффузный тиреоидит Хашимото. В материале 21 лимфатический узел, в 12 из которых (до 1,7 см) обнаружены метастазы папиллярной карциномы щитовидной железы, многие — с субтотальным вытеснением лимфоидной ткани; фрагмент ткани околощитовидной железы (0,4 см) типичного гистологического строения. pT2(m) pN1a(12/21)M0, стаж наблюдения — 1 год 3 месяца.

В данном случае в течение первых трех месяцев после операции максимальный уровень ТГ составил 1,47 нг/мл, при этом, несмотря на высокие показатели ТТГ (145,3 мМЕ/л), свТ4 находился в референсном диапазоне (12,37 пмоль/л). Данных за структурный рецидив, по данным УЗИ и КТ (дооперационно), не было выявлено. Динамика указанных показателей свидетельствует о радикальности первичного хирургического лечения, следовательно, пациент может быть также рестратифицирован в группу низкого риска и продолжить динамическое наблюдение без дополнительного лечения радиоактивным йодом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамическое наблюдение является неотъемлемой частью алгоритма ведения пациентов с ДРЩЖ. Стандартно применяемая практика в виде отмены ЛТ4 у детей и подростков с целью стимуляции ТТГ по большей части переносится пациентами удовлетворительно, однако все еще сопряжена с некоторыми негативными эффектами, сопровождающимися снижением качества жизни, отрицательным влиянием на социальное функционирование,

в том числе на школьную успеваемость, и активное взаимодействие со сверстниками. Учитывая такие эпидемиологические данные, как наибольшая встречаемость патологии в возрасте 15–19 лет, преобладание в структуре заболеваемости женского пола и в абсолютном большинстве благоприятный онкологический прогноз, на первый план выходит сохранение качества жизни пациента как в период активного наблюдения, так и между контрольными визитами. Важным аспектом является зависимость качества жизни не только от вариабельности гормонального статуса, но также и от назначения «профилактической» терапии радиоактивным йодом, ассоциированной с нежелательными явлениями [43] диагностических обследований, частоты контроля лабораторных и инструментальных показателей без необходимости. В ходе динамического наблюдения и рестратификации выявлено, что использование метода редуцированных доз левотироксина показало обнадеживающие результаты в аспекте поддержания нормальной функции ЩЖ с сохранением оптимальных уровней свТ4, а также в качестве эффективного способа достаточного повышения ТТГ для оценки стимулированного ТГ и определения показаний к радиойодоблазии. Исходя из данных наблюдения, можно предположить целесообразность проведения радиойодтерапии при повышении стимулированного ТГ > 10 нг/мл в первые 3–6 месяцев контроля после хирургического этапа лечения (у пациентов высокого риска рецидива), в остальных случаях, в отсутствие данных за структурный рецидив при УЗИ/КТ, выража маркеров заболевания, более предпочтительным будет динамическое наблюдение. Метод редуцированных доз может стать альтернативой полной отмены левотироксина натрия, в том числе ввиду сравнительно меньшей стимуляции уровня ТТГ, что в том числе может сказываться на отсутствии ТТГ-зависимого влияния на рост остаточной ткани ЩЖ. На данный момент исследование имеет ряд недостатков, в виде небольшой выборки пациентов, отсутствия объективизации оценки качества жизни при помощи валидированных опросников, оценки биохимических показателей и отсутствия опыта применения на пациентах взрослой группы. Мы также не исследовали эффективность метода в качестве подготовки к диагностическим исследованиям (сцинтиграфия всего тела с I^{-131}) и непосредственного лечения радиоактивным йодом. Кроме того, сравнительная сопоставимость и эффективность метода оценивалась ретроспективно по отношению к группе пациентов на полной отмене ЛТ4, без учета их исходного качества жизни, что требует проведения дальнейших проспективных исследований. Следует

отметить, что дальнейшее апробирование метода на пациентах разной возрастной группы должно проводиться в специализированных учреждениях совместно с квалифицированной профильной командой специалистов в области онкоэндокринологии, с обязательным информированием и согласием пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания «Исследование фармакобезопасности тераностических радиофармацевтических лекарственных препаратов с использованием гибридной молекулярной визуализации в диагностике и лечении эндокринных и онкологических заболеваний

в детской и взрослой возрастных группах». Регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 123021000041-6.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Клиническая и экспериментальная тиреоидология».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Prasad PK, Mahajan P, Hawkins DS, et al. Management of pediatric differentiated thyroid cancer: An overview for the pediatric oncologist. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020. e28141. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.28141>
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shahzadovoj. Moskva: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIc radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (In Russ)]
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. National Cancer Institute; Bethesda, MD, USA: 2019
- Christison-Lagay ER, Baertschiger RM, Dinauer C, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: An update from the APSA Cancer Committee. *J Pediatr Surg*. 2020;55(11):2273–2283. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.05.003>
- Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):723. doi: <https://doi.org/10.3390/genes10090723>
- Ajani MA, Omenai SA, Nwadiokwu JJ, Salami AA. Histopathological profile of childhood thyroid carcinoma in Ibadan, Southwestern Nigeria. *Malawi Med J*. 2020;32(4):213–217. doi: <https://doi.org/10.4314/mmj.v32i4.6>
- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25:716–759
- Galuppini F, Vianello F, Censi S, et al. Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Age: Genetic and Clinical Scenario. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:552. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00552>
- Tian T, Huang S, Dai H, et al. Radioactive Iodine-Refractory Pulmonary Metastases of Papillary Thyroid Cancer in Children, Adolescents, and Young Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(2):306–314. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac600>
- Waguespack S, Wells S, Ross J, Bleyer A. Thyroid Cancer. National Cancer Institute, Bethesda, MD. 2006
- Christine EC, Ari JW. Pediatric thyroid cancer: Recent developments. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;37(1):101715. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101715>
- Abelleira E, Jerkovich F. Dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25:79–93. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09857-7>
- Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации // Современная онкология. — 2020. — Т. 22. — №4. — С. 30–44. [Differentiated thyroid cancer. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):30–44. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200507>
- Bryan RH, Erik KA, Keith CB, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;1–133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- Gamper EM, Wintner LM, Rodrigues M, et al. Persistent quality of life impairments in differentiated thyroid cancer patients: results from a monitoring programme. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1179–1188. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3022-9>
- Kirnap NG, İyidir ÖT, Bozkuş Y, et al. The effect of iatrogenic subclinical hyperthyroidism on anxiety, depression and quality of life in differentiated thyroid carcinoma. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020;50(4):Article 30. doi: <https://doi.org/10.3906/sag-1902-176>
- Helvacı BC, Yalçın MM, Yalçın ŞNG, Arslan E, Altinova AE, Törüner FB. Differentiated thyroid cancer: effect on quality of life, depression, and anxiety. *Hormones (Athens)*. 2023;22(3):367–374. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-023-00449-3>
- Melanie G, Jacqueline C. Thyroid Cancer–Specific Quality of Life and Health-Related Quality of Life in Young Adult Thyroid Cancer Survivors. *Thyroid*. 2016;923–932. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0589>
- Mongelli MN, Giri S, Peipert BJ, et al. Financial burden and quality of life among thyroid cancer survivors. *Surgery*. 2020;167(3):631–637. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.11.014>
- Zeltzer LK, Lu Q, Leisenring W, et al. Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:435–446. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2541>
- Dionisi-Vici M, Fantoni M, Botto R, et al. Distress, anxiety, depression and unmet needs in thyroid cancer survivors: a longitudinal study. *Endocrine*. 2021;74:603–610. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02786-y>
- Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, et al. Health-related Quality of Life, Depression and Anxiety in Thyroid Cancer Patients. *Quality of Life Research*. 2006;15(4):695–703. doi: <https://doi.org/10.1007/s11136-005-3689-7>
- Lee JI, Kim SH, Tan AH, et al. Decreased health-related quality of life in disease-free survivors of differentiated thyroid cancer in Korea. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:101. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-101>
- Nies M, Mariëlle MSK, Huizinga GA, et al. Long-Term Quality of Life in Adult Survivors of Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(4):1218–1226. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2246>
- Perez MN, Halada S, Isaza A, et al. Health-Related Quality of Life at Diagnosis for Pediatric Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(5):e169–e177. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac648>
- Giusti M, Gay S, Conte L, et al. Evaluation of Quality of Life in Patients with Differentiated Thyroid Cancer by Means of the Thyroid-Specific Patient-Reported Outcome Questionnaire: A 5-Year Longitudinal Study. *European Thyroid Journal*. 2020;9(5):247–255. doi: <https://doi.org/10.1159/000501201>
- Oren A, Benoit MA, Murphy A, et al. Quality of Life and Anxiety in Adolescents with Differentiated Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(10):E1933–E1937. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1823>

28. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, et al. Hypothyroidism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022;8(1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>
29. An YS, Lee J, Kim HK, et al. Effect of withdrawal of thyroid hormones versus administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone on renal function in thyroid cancer patients. *Sci Rep*. 2023;13(1):206. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27455-0>
30. Han YH, Lim ST, Yun KN, et al. Comparison of the Influence on the Liver Function Between Thyroid Hormone Withdrawal and rh-TSH Before High-Dose Radioiodine Therapy in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Nucl Med Mol Imaging*. 2012;46(2):89-94. doi: <https://doi.org/10.1007/s13139-012-0132-1>
31. Göbel A, Heldmann M, Göttlich M, et al. Partial withdrawal of levothyroxine treated disease leads to brain activations and effects on performance in a working memory task: A pilot study. *J Neuroendocrinol*. 2019;31(4):e12707. doi: <https://doi.org/10.1111/jne.12707>
32. Deng H. Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-analysis and Systematic Review. 2021. PREPRINT (Version 1) available at Research Square. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1023396/v1>
33. Sayari S, Molaei Z, Torabi Z. The relationship between subclinical hypothyroidism and serum levels of uric acid and creatinine in children aged 2-14 years. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23(1):38-42. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2018.23.1.38>
34. Patel R, Dave C, Mehta S, et al. Metabolic Impact of Subclinical Hypothyroidism in Obese Children and Adolescents. *Indian J Pediatr*. 2021;88:437-440. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03463-0>
35. Alexander K, Lee SC, Georgiades S, Constantinou C. The «not so good» thyroid cancer: a scoping review on risk factors associated with anxiety, depression and quality of life. *J Med Life*. 2023;16(3):348-371. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0204>
36. Habib A, Habib A. No association between subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):436. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02318-z>
37. Pérez-Lobato R, Ramos R, Arrebola JP, et al. Thyroid status and its association with cognitive functioning in healthy boys at 10 years of age. *European Journal of Endocrinology*. 2015;172:129-139. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0093>
38. Ergür AT, Taner Y, Ata E, et al. Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2012;4:21-24. doi: <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.497>
39. Aijaz NJ, Flaherty EM, Preston T, et al. Thyroid-related neurological disorders and complications in children. *Pediatr Neurol*. 2015;52(4):373-382
40. Ingerski LM, Modi AC, Hood KK, et al. Health-related quality of life across pediatric chronic conditions. *J Pediatr*. 2010;156(4):639-644. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.11.008>
41. Mostoufi-Moab S, Barakat LP, Bauer AJ. Quality of Life in Adolescent Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Moving beyond Survival. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(10):3453-3456. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3070>
42. Rosário PW, Vasconcelos FP, Cardoso LD, et al. Managing thyroid cancer without thyroxine withdrawal. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006;50(1):91-96. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000100013>
43. Albano D, Bertagna F, Panarotto MB, Giubbini R. Early and late adverse effects of radioiodine for pediatric differentiated thyroid cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(11):10.1002/pbc.26595. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.26595>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рейнберг Мария Валентиновна**, аспирант [Maria V. Reinberg, MD, post-graduate]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1632-2197>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: mreinberg911@gmail.com

Кияев Алексей Васильевич, д.м.н., доцент [Aleksei V. Kiyaev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5578-5242>; eLibrary SPIN: 7092-7894; e-mail: thyroend@mail.ru

Черников Роман Анатольевич, д.м.н. [Roman A. Chernikov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; eLibrary SPIN: 7093-1088; e-mail: yaddd@yandex.ru

Вересенко Ирина Валерьевна, ординатор [Irina V. Veresenko, MD, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9765-626X>; e-mail: irinakruf@rambler.ru

Слащук Константин Юрьевич, к.м.н. [Konstantin Yu. Slashchuk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; eLibrary SPIN: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 31.01.2024. Рукопись одобрена: 25.03.2024. Received: 31.01.2024. Accepted: 25.03.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рейнберг М.В., Кияев А.В., Черников Р.А., Вересенко И.В., Слащук К.Ю. Динамическое наблюдение детей и подростков после лечения дифференцированного рака щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2023. — Т. 19. — №2. — С. 4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12775>

TO CITE THIS ARTICLE:

Reinberg MV, Kiyaev AV, Chernikov RA, Veresenko IV, Slashchuk KYu. Dynamic Observation in Children and Adolescents Following Management of Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(2):4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12775>