

Супрессивная терапия при дифференцированном раке щитовидной железы: теоретические основы, клиническое применение и осложнения

К.м.н. Е.Ю. Грицкевич¹, к.м.н. В.А. Животов², д.м.н. А.А. Грицкевич³, Л.Г. Новгородцева², Н.В. Широкова²

¹ООО «МЦ «МирА», Москва

²ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является гормонозависимой опухолью, и в лечении пациентов высокого и промежуточного риска используется длительная супрессия тиреотропного гормона (ТТГ) с целью подавления тиреотропин-зависимого роста остаточных опухолевых клеток. Вопросы степени и длительности подавления ТТГ, стратификации риска и отбора пациентов, которым необходима такая терапия, по-прежнему остаются дискуссионными. Был проведен поиск литературы с целью проиллюстрировать роль ТТГ в онкогенезе, основания применения супрессивной терапии и различные эффекты подавления ТТГ левотироксином на органы и ткани. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что ТТГ участвует в онкогенезе и прогрессировании ДРЩЖ. Супрессивная терапия снижает скорость прогрессирования, уменьшает частоту рецидивов и канцероспецифической смертности у больных раком щитовидной железы высокого риска. Однако длительное подавление ТТГ в результате ятрогенного субклинического тиреотоксикоза может привести к неблагоприятным исходам, таким как остеопороз, переломы, сердечно-сосудистые заболевания, в том числе фибрилляция предсердий. Таким образом, применение супрессивной терапии должно базироваться на исходном риске заболевания, при этом должна проводиться динамическая оценка этого риска.

Для цитирования: Грицкевич Е.Ю., Животов В.А., Грицкевич А.А. и др. Супрессивная терапия при дифференцированном раке щитовидной железы: теоретические основы, клиническое применение и осложнения. РМЖ. 2023;2:7–11.

ABSTRACT

Suppressive therapy for differentiated thyroid cancer: theoretical foundations, clinical use and complications
E.Yu. Gritskevich¹, V.A. Zhivotov², A.A. Gritskevich³, L.G. Novgorodtseva², N.V. Shirokova²

¹Medical Center "MirA" LLC, Moscow

²Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

³RUDN University, Moscow

Differentiated thyroid cancer (DTC) is a hormone-dependent tumor, and in the treatment of high- and intermediate-risk patients, long-term inhibition of thyroid-stimulating hormone (TSH) is used to suppress the thyroid-dependent growth of residual tumor cells. The issues of the TSH degree and inhibition duration, risk stratification and selection of patients who need such therapy are still debatable. A literature search was conducted to illustrate the role of TSH in oncogenesis, the grounds for the use of suppressive therapy and the various effects of TSH inhibition by levothyroxine on organs and tissues. The conducted studies indicate that TSH is involved in oncogenesis and progression of prostate cancer. Suppressive therapy reduces the rate of progression, reduces the frequency of relapses and cancer-specific mortality in patients with high-risk thyroid cancer. However, prolonged suppression of TSH as a result of iatrogenic subclinical thyrotoxicosis can lead to adverse outcomes, such as osteoporosis, fractures, cardiovascular diseases, including atrial fibrillation. Thus, the use of suppressive therapy should be based on the initial risk of the disease, whereas a dynamic evaluation of this risk should be conducted.

Keywords: differentiated thyroid cancer, suppressive therapy, osteoporosis, atrial fibrillation, thyrotoxicosis, relapse.

For citation: Gritskevich E.Yu., Zhivotov V.A., Gritskevich A.A. et al. Suppressive therapy for differentiated thyroid cancer: theoretical foundations, clinical use and complications. RMJ. 2023;2:7–11.

ВВЕДЕНИЕ

При лечении пациентов с гормонозависимыми опухолями в ближайшие десятилетия, вероятно, важная роль будет отводиться эндокринологам, поскольку именно данная специальность предполагает знание механизмов влияния гормонов на функции органов и систем. Наиболее известными гормонозависимыми опухолями являются рак предстательной железы у мужчин (андрогенозависимая опухоль),

рак молочной железы, рак яичников и рак тела матки (эстрогенозависимые опухоли), в лечении которых может использоваться депривация данных гормонов стероидной структуры. Однако гормоны белкового строения также могут влиять на рост и пролиферацию опухолевых клеток. В частности, в лечении дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) используется подавление продукции тиреотропного гормона (ТТГ), секретируемого гипофизом.

Роль ТТГ в онкогенезе

В исследованиях *in vitro* и на животных, а также в клинических исследованиях показано, что ТТГ может играть роль в пролиферации клеток ДРЩЖ и в онкогенезе [1–4]. ТТГ представляет собой нековалентно связанный гетеродимерный гликопротеин, состоящий из α - и β -субъединиц. Субъединица α — общая для таких гликопротеиновых гормонов, как лютеинизирующий гормон и фолликулостимулирующий гормон, тогда как β -субъединица является уникальной. Полноразмерная нативная форма ТТГ β (ТТГ β 1) в основном продуцируется клетками гипофиза, в то время как ТТГ β 2, укороченная, но биологически активная, высвобождается костным мозгом и клетками периферической крови, особенно клетками миелоидной/моноцитарной линии [5]. ТТГ связывается с рецептором ТТГ (рТТГ) в щитовидной железе и стимулирует выработку и высвобождение гормонов щитовидной железы. Помимо щитовидной железы, экспрессия рТТГ была продемонстрирована в различных тканях, таких как передняя доля гипофиза, гипоталамус, яичник, яичко, кожа, почка, костная ткань, ткань иммунной системы, костный мозг [6]. Рецептор ТТГ относится к серпентинам, суперсемейству трансмембранных рецепторов, сопряженных с Gs-белком, которые при связывании с ТТГ активируют аденилатциклазный и фосфолипазный каскады для реализации эффектов ТТГ. Процесс передачи сигнала ТТГ может играть важную роль в неоангиогенезе, поскольку, помимо тироцитов, ТТГ связывается со стромальными клетками, составляющими микроокружение опухоли, и стимулирует секрецию сосудистого эндотелиального фактора роста [7]. В доклинических исследованиях показано, что ТТГ может придавать более агрессивные свойства опухоли щитовидной железы, индуцированной BRAF-мутацией (V600E) вследствие увеличения геномной нестабильности [8, 9].

Основания применения супрессии ТТГ

В основе супрессивной терапии ТТГ лежит теория о том, что субнормальный уровень ТТГ может привести к замедлению роста и распространения существующего ДРЩЖ. Метаанализ 28 исследований, обобщивший данные о 42 032 пациентах и 5786 случаях ДРЩЖ, выявил корреляцию уровня ТТГ и заболеваемости ДРЩЖ [10]. Полученная в метаанализе модель показала, что вероятность наличия РЩЖ в 3 раза выше у пациента с уровнем ТТГ 4 мМЕ/л по сравнению с пациентом с уровнем ТТГ 0 мМЕ/л, удвоение отмечается между уровнем ТТГ 0,65 и 4 мМЕ/л, а также между 2,2 и 7 мМЕ/л. Авторы сделали вывод, что более высокая концентрация ТТГ в сыворотке крови ассоциирована с повышением риска развития ДРЩЖ.

Баланс риска и пользы супрессивной терапии продолжает изучаться и обсуждаться. Так, например, немецкое ретроспективное исследование, которое охватывало данные о больных ДРЩЖ с отдаленными метастазами на протяжении 25 лет, показало улучшение канцероспецифической выживаемости у пациентов с медианой уровня ТТГ $\leq 0,1$ мМЕ/л (медиана выживаемости 15,8 года) по сравнению с пациентами без супрессии (медиана выживаемости 7,1 года; $p < 0,001$) [11]. Однако дальнейшего улучшения выживаемости, вызванного подавлением ТТГ до уровня $\leq 0,03$ мМЕ/л, не наблюдалось ($p = 0,24$). В свою очередь, уровни свободного Т3 (св. Т3) и св. Т4 также были значимо связаны с более низкой выживаемостью. В за-

ключение авторы образно сравнили ведение пациентов с ДРЩЖ с хождением по натянутому канату: с одной стороны, уровень ТТГ $> 0,1$ мМЕ/л связан с ухудшением прогноза, с другой — в прогностическом плане нет никакой пользы от подавления ТТГ до уровня $< 0,1$ мМЕ/л. При этом улучшить прогноз можно посредством поддержания уровня св. Т3 на как можно более низких значениях. В проспективном исследовании крупной когорты, включавшей почти 5000 пациентов, с медианой наблюдения 6 лет, умеренное подавление ТТГ (поддержание уровня ТТГ в диапазоне от субнормального (0,1–0,4 мМЕ/л) до нормального (0,4–4 мМЕ/л)) приводило к лучшим исходам (увеличение общей и безрецидивной выживаемости) у пациентов на всех стадиях заболевания по сравнению с пациентами, у которых уровень ТТГ в сыворотке был в диапазоне от нормального до повышенного [12]. Однако преимущества подавления ТТГ не сохранялись после 5 лет наблюдения. Большинство проведенных исследований, касающихся эффективности длительной супрессивной терапии, были когортными. С целью улучшения качества информации японские исследователи провели рандомизированное проспективное исследование с участием 400 пациентов, которые были случайным образом распределены в группы: получавших послеоперационную супрессивную терапию (ТТГ $< 0,01$ мМЕ/л) — группа А или не получавших супрессии — группа В. Также была проведена стратификация по риску заболевания. Безрецидивная выживаемость больных без супрессии ТТГ не уступала более чем на 10% выживаемости больных из группы А. Через 7 лет различий в безрецидивной выживаемости между двумя группами не было, даже при субанализе в группе пациентов с высоким риском [13].

Существует еще одна спорная, в том числе и в отношении возможности супрессивной терапии, и широко обсуждаемая тема исследований в области ДРЩЖ — использование гемитиреоидэктомии. Для поддержания уровня ТТГ в пределах референсных значений большинству пациентов после гемитиреоидэктомии не требуется проведение заместительной гормональной терапии левотироксином (L-тироксин). Согласно действующим российским клиническим рекомендациям (2020) она выполняется пациентам с папиллярным РЩЖ группы низкого риска (без семейного анамнеза РЩЖ и облучения головы и шеи) с целью снижения хирургической травмы и повышения качества жизни [14]. Применение супрессивной терапии в этой когорте пациентов изучалось в ретроспективном сравнительном исследовании [15]. Исследователи оценивали безрецидивную выживаемость и динамическую стратификацию риска в группах супрессивной терапии и без нее в течение 8,6 года и не выявили достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости между группами ($p = 0,63$). Доля пациентов с отличным ответом на лечение была одинаковой в обеих группах (65,2% против 64,4%). Таким образом, показано, что супрессия ТТГ не улучшала клинические исходы, а уровни ТТГ не ассоциировались с рецидивами у пациентов с ДРЩЖ низкого риска после гемитиреоидэктомии. Более того, даже у тех пациентов, которые не получали терапию препаратами L-тироксина, не отмечено различий в безрецидивной выживаемости при уровне ТТГ < 2 мМЕ/л по сравнению с пациентами, у которых уровень ТТГ в сыворотке находился в пределах от 2,0 до 4,5 мМЕ/л. Однако отмечены различия при динамической стратификации риска: повышение риска биохимического неопределенного ответа

(повышение тиреоглобулина, АТ-ТГ) у пациентов, не получающих препараты гормонов щитовидной железы, по сравнению с пациентами, которые получали терапию гормонами щитовидной железы для поддержания уровня ТТГ <2 мМЕ/л (17,2% против 9,4%).

Побочные эффекты супрессивной терапии

Супрессивная терапия предполагает ятрогенное развитие субклинического тиреотоксикоза. Субклинический тиреотоксикоз — это лабораторный диагноз, определяемый по концентрации ТТГ в крови ниже референсного уровня (<0,4 мМЕ/л), а также по уровню св. Т4 в референсном диапазоне. Согласно как российским, так и американским клиническим рекомендациям по ДРЩЖ супрессивная терапия — это поддержание уровня ТТГ в пределах значений <0,1 мЕд/л, при уровне св. Т4, не превышающем верхнюю границу нормы; мягкая супрессия: уровень ТТГ 0,1–0,5 мМЕ/л; заместительная терапия: уровень ТТГ 0,5–2,0 мМЕ/л [14, 16]. Для компенсации послеоперационного гипотиреоза вследствие тиреоидэктомии необходимо применение препаратов L-тироксина в суточной дозе от 1,6 до 1,8 мкг/кг; для супрессии ТТГ суточные дозы, как правило, составляют 2,0–2,2 мкг/кг. Однако доза может существенно изменяться под влиянием множества факторов, включающих изменение/отклонение индекса массы тела (ИМТ), наличие синдрома мальабсорбции, одновременно приема других лекарственных препаратов, биодоступности лекарственной формы. Персистирующий субклинический тиреотоксикоз был ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистых событий (таких как фибрилляция предсердий (ФП) и сердечная недостаточность), потерей костной массы и переломами, а в некоторых исследованиях и со снижением когнитивных функций, т. е. ухудшением психологических, социальных и физических аспектов качества жизни [17–19].

Влияние супрессивной терапии на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

На протяжении многих лет большинство пациентов с ДРЩЖ после хирургического лечения и радиойодтерапии получали супрессивную терапию с подавлением ТТГ до неопределяемого уровня (ТТГ <0,01 мМЕ/л) с целью профилактики рецидивов и прогрессирования. Это стало поводом для изучения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в группе таких пациентов [20, 21]. Большое количество исследований, проводимых с 90-х годов прошлого века, подтвердило увеличение сердечно-сосудистых рисков при супрессивной терапии. Наиболее крупные исследования за последние 10 лет объединены в таблице 1. С проведением супрессивной терапии были ассоциированы повышение частоты сердечных сокращений, увеличение массы миокарда левого желудочка, нарушение диастолической и систолической функции левого желудочка, нарушение перфузии миокарда. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что персистирующее состояние гиперкинеза и хроническая гемодинамическая перегрузка сердечно-сосудистой системы вследствие избытка гормонов щитовидной железы были основной детерминантой концентрического ремоделирования сердца [22–29]. Показано также, что некоторые изменения частично обратимы на фоне использования β-адреноблокаторов или при восстановлении эутиреоза [30, 31]. Наиболее значимыми побочными эффектами супрессивной терапии у пациентов с ДРЩЖ, которые приводили к увеличению риска госпитализации по поводу ССЗ, были ФП и протромботические изменения [29]. Отмечалась связь риска ССЗ с возрастом, полом, ИМТ, стадией опухоли [28]. На риск развития ФП не влияли традиционные факторы риска, но была выявлена корреляция с кумулятивной дозой радиойода [24]. В крупном европейском ретроспективном исследовании выявлено увеличение риска сердечно-сосудистой смертности в 3,3 раза,

Таблица 1. Исследования связи ССЗ с супрессивной терапией [21]

Автор, год	Тип исследования	Количество пациентов с ДРЩЖ (контрольная группа)	Результаты
A. Abonowara et al., 2012 [22]	Кросс-секционное	136	Ассоциация с ФП
E.N. Klein Hesselink et al., 2013 [23]	Ретроспективное	524 (1572)	Повышенная смертность от ССЗ и всех причин, не зависящая от установленных факторов риска, при относительно более низком уровне ТТГ
E.N. Klein Hesselink et al., 2015 [24]	Ретроспективное	518 (1563)	Повышенный риск ФП независимо от установленных факторов риска ФП
E.N. Klein Hesselink et al., 2017 [25]	Проспективное	266 (798)	Повышенный уровень NT-proBNP связан с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин
K.A. Toulis et al., 2018 [26]	Проспективное	3009 (11 303)	Значительно более высокий риск ФП и инсульта
R. Wang et al., 2018 [27]	Наблюдательное	105	Длительная супрессия связана со снижением диастолической функции левого желудочка, систолической синхронности и перфузии миокарда
J. Park et al., 2018 [28]	Когортное	3822	Факторы риска ССЗ: возраст на момент постановки диагноза рака, пол, стадия рака, супрессивная терапия ТТГ, исходный ИМТ и исходная сопутствующая патология
N. Pajamaki et al., 2018 [29]	Ретроспективное	901	Повышенная сердечно-сосудистая заболеваемость, связанная с ФП и уровнем ТТГ <0,1 мМЕ/л

Примечание. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, NT-proBNP — N-концевой мозговой натрийуретический пептид.

а риска общей смертности — в 4,4 раза у пациентов с ДРЦЖ по сравнению с контрольной группой. Эти риски не зависели от возраста, пола и сердечно-сосудистых факторов риска. Десятикратное снижение уровня ТТГ было независимо связано с 3,1-кратным увеличением риска смертности от ССЗ [23].

Влияние супрессивной терапии на минеральную плотность костной ткани и риск переломов

Еще одной важной проблемой применения супрессивной терапии является влияние ее на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и риск переломов. Показано, что избыток тиреоидных гормонов укорачивает цикл ремоделирования костей и ускоряет обновление костной ткани [32]. Предполагают, что участие ТТГ в ремоделировании костной ткани опосредовано рТТГ, обнаруженными на остеобластах и предшественниках остеокластов. Снижение экспрессии рТТГ приводит к остеопорозу и очаговому остеосклерозу. ТТГ ингибирует образование остеокластов, дифференцировку остеобластов и экспрессию коллагена I типа, воздействуя на различные сигнальные пути [33]. Показано, что супрессивная терапия влияет на микроструктуру трабекулярной кости, что выявлено путем определения трабекулярного костного индекса [34], при использовании количественной компьютерной томографии с высоким разрешением [35]. В опубликованном в 2022 г. систематическом обзоре китайских исследователей проведена оценка влияния супрессивной терапии на МПКТ у пациентов с ДРЦЖ (n=1651). Продемонстрировано наличие значимой связи супрессии ТТГ и МПКТ шейки бедренной кости (но не Total Hip) (p=0,02) и поясничного отдела позвоночника (p=0,04) в общей группе пациентов. При анализе в подгруппах выявлена связь супрессии ТТГ с МПКТ Total Hip и поясничного отдела позвоночника у женщин в пременопаузе, МПКТ Total Hip у женщин в постменопаузе. У мужчин не установлено связи между МПКТ шейки бедренной кости (p=0,94) и поясничного отдела позвоночника (p=0,29) [36]. В японском рандомизированном контролируемом исследовании супрессивная терапия привела к более выраженному снижению МПКТ уже через 1 год после оперативного лечения по сравнению с группой контроля. Значимое снижение МПКТ наблюдалось только в подгруппе женщин в возрасте 50 лет и старше. Длительная (5 лет) супрес-

сия ТТГ привела к выраженному снижению Т-критерия в поясничном отделе позвоночника, особенно у лиц пожилого возраста и при наличии более низкой предоперационной МПКТ [37]. Длительный субклинический ятрогенный тиреотоксикоз увеличивал риск переломов на фоне остеопороза, особенно у женщин в постменопаузе, что подтверждено в метаанализах проспективных и когортных исследований [38, 39]. Повышенному риску падений и переломов при супрессивной терапии могут способствовать саркопения, снижение мышечной силы, а также, возможно, снижение когнитивных функций у пожилых пациентов [20].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ

Учитывая необходимость соблюдения сложного баланса пользы и риска супрессивной терапии при ДРЦЖ, согласно современным клиническим рекомендациям алгоритм принятия решения состоит в использовании концепции постоянной стратификации риска. Для определения тактики послеоперационного ведения выделяют 3 группы пациентов: высокого, промежуточного и низкого риска. Далее, в зависимости от ответа на лечение, выделяют 4 группы риска: биохимическая ремиссия, биохимический рецидив, неопределенный опухолевый статус, структурный рецидив. С целью снижения риска осложнений супрессивной терапии разработан алгоритм (табл. 2) [16]. Рекомендуется поддерживать уровень ТТГ в сыворотке между 0,5 и 2,0 мМЕ/л у пациентов с низким и промежуточным риском с отличным ответом на лечение (биохимическая и структурная ремиссия). Применение умеренной супрессии (ТТГ 0,1–0,5 мМЕ/л) рекомендовано пациентам высокого риска при отличном ответе на терапию. Мягкое подавление ТТГ также рекомендовано пациентам с биохимически неполным ответом. Более значительное подавление ТТГ (т. е. ТТГ < 0,1 мМЕ/л, но не обязательно неопределяемый уровень) рекомендуется молодым пациентам с резидуальной опухолевой тканью или биохимическим неполным ответом либо при низком риске осложнений ятрогенного субклинического тиреотоксикоза. Постоянная оценка состояния пациента, клинического статуса заболевания, а также своевременная оценка факторов риска, таких как пожилой возраст, постменопауза, развитие остеопороза и/или ССЗ, необходимы для предотвращения ухудшения состояния пациента.

Таблица 2. Алгоритм выбора целевого уровня ТТГ при лечении ДРЦЖ

Фактор риска	Ответ на лечение РЦЖ			
	биохимическая ремиссия	неопределенный опухолевый статус	биохимический рецидив	структурный рецидив
Нет известных факторов риска	ТТГ 0,5–2,0 мМЕ/л	ТТГ 0,1–0,5 мМЕ/л	ТТГ < 0,1 мМЕ/л	ТТГ < 0,1 мМЕ/л
Менопауза				
Остеопения/тахикардия				
Возраст старше 60 лет				
Остеопороз				
ФП				

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ СУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

При необходимости подавления ТТГ остается открытым вопрос о том, как выявлять пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Возможно, более строгий контроль сердечно-сосудистых факторов риска помогут предотвратить сердечно-сосудистые события и улучшить выживаемость и качество жизни пациентов с ДРЩЖ. В настоящее время различные исследовательские группы изучают предикторы, возможности применения лекарственных препаратов для профилактики и лечения сердечно-сосудистых последствий супрессии ТТГ. В качестве потенциального биомаркера изучался NT-proBNP. Повышение уровня NT-proBNP у пациентов с ДРЩЖ увеличивало риск сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [25]. Авторами из Нидерландов был разработан простой опросник, позволяющий оценить сердечно-сосудистый риск у пациентов с ДРЩЖ (табл. 3) [21].

Пока недостаточно ясно, какие критерии должны использоваться при назначении препаратов для профилактики развития и лечения остеопороза у больных ДРЩЖ, получающих супрессивную терапию. В исследованиях изучалось лечение бисфосфонатами по аналогии с пациентами, которым проводится андрогенная или эстрогенная депривация. Показано, что лечение алендронатом может предотвратить потерю трабекулярной кости у пациентов, получающих супрессивную терапию L-тироксина при ДРЩЖ [40]. Однако следует учитывать потенциальный риск развития ФП при терапии бисфосфонатами и проводить оценку риска и пользы такого лечения [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо дальнейшее изучение причинно-следственной связи ятрогенного субклинического тиреотоксикоза и ССЗ, снижения МПКТ, влияния супрессии ТТГ на другие важные параметры. Проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований позволит оценить эффективность применения β -адреноблокаторов, лечения бисфосфонатами или другими препаратами для патогенетической терапии остеопороза, отмены супрессивной терапии и нормализации уровня ТТГ в отношении сердечно-сосудистого риска, остеопороза, переломов и других потенциальных негативных эффектов супрессивной терапии.

Литература

- Fröhlich E., Wahl R. Mechanisms in endocrinology: impact of isolated TSH levels in and out of normal range on different tissues. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):29–41. DOI: 10.1530/EJE-15-0713.
- Rivas M., Santisteban P. TSH-activated signaling pathways in thyroid tumorigenesis. *Molec Cell Endocrinol.* 2004;213(1):31–45. DOI: 10.1016/j.mce.2003.10.029.
- Zielke A., Hoffmann S., Plaul U. et al. Pleiotropic effects of thyroid stimulating hormone in a differentiated thyroid cancer cell line. Studies on proliferation, thyroglobulin secretion, adhesion, migration and invasion. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107(6):361–369. DOI: 10.1055/s-0029-1212127.
- Mitsumori K., Onodera H., Takahashi M. et al. Effect of thyroid stimulating hormone on the development and progression of rat thyroid follicular cell tumors. *Cancer Lett.* 1995;92(2):193–202. DOI: 10.1016/0304-3835(95)03777-t.
- Klein J.R. Biological impact of the TSH β splice variant in health and disease. *Front Immunol.* 2014;5:155. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00155.
- Annerbo S., Löck J. A clinical review of the association of thyroid stimulating hormone and cognitive impairment. *ISRN Endocrinol.* 2013;2013:856017. DOI: 10.1155/2013/856017.
- Song Y.S., Kim M.J., Sun H.J. et al. Aberrant Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Signaling Increases VEGF-A and CXCL8 Secretion of Thyroid Cancer Cells, Contributing to Angiogenesis and Tumor Growth. *Clin Cancer Res.* 2019;25(1):414–425. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0663.

Таблица 3. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных ДРЩЖ [21]

Фактор риска	1 балл	2 балла
Пол	Мужской	-
Возраст	>45 лет	>60 лет
Индекс массы тела	>25 кг/м ²	-
Артериальная гипертензия	АД>140/90 мм рт. ст. ИЛИ прием антигипертензивных препаратов	-
Дислипидемия	Общий холестерин >5,1 ммоль/л, ИЛИ ЛПВП<1,04 ммоль/л, ИЛИ ЛПНП>2,5 ммоль/л, ИЛИ прием гиполипидемических препаратов	-
Курение	Курение в настоящее время	-
Сахарный диабет	Использование препаратов, снижающих уровень глюкозы в крови	-

Примечание. Максимальная оценка — 8 баллов. Оценка ≥ 4 балла указывает на высокий сердечно-сосудистый риск. ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

- Orim F., Bychkov A., Shimamura M. et al. Thyrotropin signaling confers more aggressive features with higher genomic instability on BRAF(V600E)-induced thyroid tumors in a mouse model. *Thyroid.* 2014;24(3):502–510. DOI: 10.1089/thy.2013.0038.
- Franco A.T., Malaguarnera R., Refetoff S. et al. Thyrotrophin receptor signaling dependence of Braf-induced thyroid tumor initiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(4):1615–1620. DOI: 10.1073/pnas.1015557108.
- McLeod D.S., Watters K.F., Carpenter A.D. et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2682–2692. DOI: 10.1210/jc.2012-1083.
- Diessl S., Holzberger B., Mäder U. et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(4):586–592. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04272.x.
- Carhill A.A., Litofsky D.R., Ross D.S. et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3270–3279. DOI: 10.1210/clinem.2015-1346.
- Sugitani I., Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4576–4583. DOI: 10.1210/jc.2010-0161.
- Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2020;22(4):30–44. [Differentiated thyroid cancer. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(4):30–44 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200507.
- Park S., Kim W.G., Han M. et al. Thyrotropin suppressive therapy for low-risk small thyroid cancer: a propensity score-matched cohort study. *Thyroid.* 2017;27(9):1164–1170. DOI: 10.1089/thy.2017.0177.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. 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;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- Jin S., Yang Y.T., Bao W. et al. Naming difficulties after thyroid stimulating hormone suppression therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma: a prospective cohort study. *Endocrine.* 2019;65(2):327–337. DOI: 10.1007/s12020-019-01943-8.
- Praw S.S., Brent G.A. Approach to the Patient With a Suppressed TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(2):472–482. DOI: 10.1210/clinem/dgac635.
- Hofstjzer H.C., Heemstra K.A., Corssmit E.P. et al. Quality of life in cured patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):200–203. DOI: 10.1210/jc.2007-1203.
- Biondi B., Cooper D.S. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2010;20(2):135–146. DOI: 10.1089/thy.2009.0311.
- Links T.P., van der Boom T., Zandee W.T., Lefrandt J.D. Cardiovascular effects of overt and subclinical hyperthyroidism: focus on differentiated thyroid cancer. *Endocr Connect.* 2021;10(1):43–51. DOI: 10.1530/EC-20-0539.
- Abonowara A., Quraishi A., Sapp J.L. et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. *Clinical and Investigative Medicine.* 2012;35(3):E152–E156. DOI: 10.25011/cim.v35i3.16591.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>