

ФГУ НИИ онкологии  
им. Н. Н. Петрова  
Росмедтехнологий,  
Санкт-Петербург

## РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Е.А.Валдина, Е.В.Цырлина

*В работе рассматривается проблема сочетания дифференцированного рака щитовидной железы и беременности. Показано, что РЩЖ не является препятствием для наступления и нормального протекания беременности и не представляет угрозы для развития плода. Беременность не способствует прогрессированию дифференцированного РЩЖ и не ухудшает прогноз течения дифференцированного РЩЖ.*

Рак щитовидной железы и беременность – это часть большой медико-биологической проблемы о сочетании беременности и злокачественной опухоли. Применительно к раку щитовидной железы (РЩЖ) эта проблема приобретает особый интерес прежде всего потому, что дифференцированный РЩЖ наблюдается преимущественно у женщин чадородного возраста и, естественно, вероятность беременности при нем выше, чем при опухолях, которые возникают у женщин старшей возрастной группы.

### Тиреоидный и репродуктивный гомеостаты

Функция щитовидной железы находится в тесном взаимодействии с системой гипоталамус-гипофиз-яичники прежде всего благодаря наличию общих центральных механизмов регуляции. Это определяется как схожестью в строении ТТГ, ФСГ и ЛГ, молекулы которых состоят из двух субъединиц -  $\alpha$ -субъединицы, которая является общей для этих гормонов, и  $\beta$ -субъединицы, которая также содержит по крайней мере 4 участка одинаковой пептидной цепи, состоящей из 4-5 аминокислотных остатков, так и тем фактом, что и эстрогены, и тиреоидные гормоны могут изменять секрецию ТТГ и пролактина (ПРЛ) посредством влияния на различные уровни регуляции, образования и секреции тиреотропного рилизинг-гормона (ТРГ) и специфические гормональные реакции передней доли гипофиза.

Рецепторы к ТРГ имеются не только на поверхности тиреотрофов, но и лактотрофов гипофиза. В результате реакция пролактина на ТРГ усиливается при гипотиреозе и ослабляется при гипертиреозе [45]. Продукция ПРЛ и ТТГ может меняться и под влиянием стимулирующих эстрогенов. Кроме того, установлено, что дисбаланс тиреоидных гормонов может влиять на концентрацию активных стероидов внутри клеток-мишеней гипоталамуса и гипофиза, нарушая тем самым механизм положительных и отрицательных обратных связей. В литературе имеются указания на изменения в условиях гипотиреоза продукции гонадотропных гормонов гипофиза – снижение в сыворотке содержания ЛГ при сохранении секреции ФСГ в пределах нормы [15].

Влияние эстрогенов на щитовидную железу доказывается прежде всего эпидемиологическими данными - РЩЖ возникает у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин, причем это увеличение заболеваемости начинается в период пубертата и сохраняется до менопаузы, когда оно начинает постепенно снижаться [32]. Отмечено также, что размеры щитовидной железы меняются на протяжении менструального цикла [34].

Действие эстрогенных гормонов на тиреоидный эпителий осуществляется главным образом через рецепторы эстрогенов (РЭ). Твердо доказано, что как нормальные тиреоциты, так и клетки высокодифференцированных опухолей содержат рецепторы эстрадиола и прогестерона. [21, 38, 53]. Кроме того, наряду с предположением о непосредственном влиянии половых гормонов на функцию щитовидной железы в литературе имеются исследования, доказывающие опосредованное влияние гонад на данный орган. Так, показано, что эстрогены увеличивают чувствительность тиреотрофов к тиреоидным гормонам [24, 25].

В свою очередь, гормоны, выделяемые щитовидной железой, играют важную роль в функционировании репродуктивной системы женщины. И это влияние

оказывается не только через гипоталамо-гипофизарную систему, но и непосредственно на уровне яичника.

Хотя механизм влияния тиреоидных гормонов на яичник остается не до конца ясным, есть все основания полагать, что он осуществляется за счет прямого действия гормонов через тиреоидные рецепторы, которые выявляются в клетках гранулезы, в ооцитах и в поверхностном эпителии яичника. В первичных и вторичных фолликулах имеются рецепторы ТТГ и рецепторы тиреоидных гормонов - альфа 1, альфа 2, бета 1. Роль рецепторов тиреоидных гормонов в передаче стимулирующего эффекта тироксина на овариальный эпителий показана и в опытах *in vitro* [23, 54]. Однако помимо рецепторного уровня существуют и другие возможности повлиять на эффект тиреоидных гормонов на уровне клетки. Одна из таких возможностей – действие на транспортеры, которые осуществляют перенос тиреоидных гормонов в клетку [52].

Снижение обменных процессов, наблюдаемое при гипотиреозе, также влияет на состояние репродуктивной системы за счет уменьшения чувствительности яичников к гонадотропинам в условиях сниженного метаболизма, а также за счет изменения на этом фоне метаболизма эстрогенов, в частности, нарушения процесса перехода эстрадиола в эстрон.

### Гипотиреоз и состояние репродуктивной системы

Нарушения функции щитовидной железы могут приводить к изменениям менструального цикла, бесплодию и невынашиванию беременности. Первые публикации в этом отношении появились еще в 19-м веке (1882 г. H.Freund описал дисфункцию яичников, развившуюся на фоне гипертиреоза, а в 1899 г. L. Hertoghe выявил взаимосвязь гипофункции щитовидной железы и нарушениями репродуктивной системы). В настоящее время установлена тесная взаимосвязь патологии щитовидной железы и нарушениями генеративной функции женщин. Так, при первичном гипотиреозе нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома, аменореи или полименореи выявлены по данным разных авторов у 25-80% больных [44, 49]. У 20% женщин, больных гипотиреозом, нерегулярный менструальный цикл отмечают с момента менархе. Наиболее выраженной формой нарушений менструального цикла при гипотиреозе является аменорея, частота которой при данном виде патологии щитовидной железы колеблется от 1,5 до 6%.

Особой формой нарушений системы репродукции при первичном гипотиреозе является синдром галактореи – аменореи, которая объясняется усилением секреции пролактина.

Необходимо отметить, что у пациенток с гипотиреозом нарушения репродуктивной функции выявляются и при регулярном менструальном цикле. При этом от 10 до 25% женщин предъявляют жалобы на бесплодие, которое обусловлено неполноценной лютеиновой фазой менструального цикла или ановуляцией. Недостаточ-

ность лютеиновой фазы цикла и ановуляторные менструальные циклы встречаются у больных гипотиреозом приблизительно с одинаковой частотой. Возникающий дефицит половых гормонов приводит к нарушению секреторной перестройки эндометрия, что препятствует процессу имплантации. В результате беременность либо не наступает вовсе, либо возникает опасность ее прерывания [3, 13, 15].

### Классификация степени тяжести гипотиреоза

Субклинический гипотиреоз - клинические симптомы гипотиреоза могут отсутствовать, определяется повышенный уровень ТТГ крови при нормальных показателях тиреоидных гормонов (встречается у 10-20% населения).

Манифестный гипотиреоз - сопровождается клиническими проявлениями, повышением уровня ТТГ и снижением уровня тиреоидных гормонов (встречается у 1,5-2% женщин и 0,2% мужчин, среди лиц старше 60 лет - у 6% женщин и 2,5% мужчин).

Тяжелый гипотиреоз (длительно существующий) с исходом в гипотиреоидную (микседематозная) кому.

### Щитовидная железа и беременность

Беременность оказывает существенное влияние на функцию щитовидной железы.

Усиленная пролиферация тиреоидного эпителия с образованием новых фолликулов, проявляющаяся нередко диффузным увеличением щитовидной железы объясняется несколькими причинами [3, 13, 15]. Прежде всего это связано с хорионическим гонадотропином (ХГ). Плацента продуцирует ХГ, который оказывает мощное стимулирующее действие на щитовидную железу. На состояние щитовидной железы действует хорионический гормон (ХГ). По своей структуре ХГ похож на ТТГ и, действуя на рецепторы тиреоцитов, стимулирует выработку тиреоидных гормонов (Т3 и Т4), что может приводить и к развитию гипертиреоза [36]. Пик концентрации ХГ наблюдается на 10-12 неделе беременности. В этот период уровень ТТГ падает. По мере увеличения срока беременности уровень ХГ снижается, а концентрация ТТГ соответственно повышается. В случае многоплодной беременности уровень ХГ может быть очень высоким, а ТТГ резко снижен и даже подавлен [13, 15]. Пролиферацию тиреоидного эпителия может стимулировать высокая концентрация эстрогенов [1, 4], что наряду с повышением уровня антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) приводит к диффузному увеличению щитовидной железы.

Под влиянием эстрогенов резко возрастает синтез тиреотропина, связывающего тиреоглобулина (ТСГ), и как следствие этого снижается уровень свободных тиреоидных гормонов, повышается продукция ТТГ и увеличиваются размеры щитовидной железы. Содержание ТСГ увеличивается со второй недели беременности и прогрессивно нарастает, достигая максимума к 18-20 неделе. Содержание Т4 увеличивается уже в 1-м триместре, дости-

гает плато к 20-ти неделям и держится на этом уровне до родов [13].

В результате в первом триместре беременности уровень тиреоидных гормонов в сыворотке растет, что в ряде случаев может приводить и к развитию тиреотоксикоза беременных. Важным показателем состояния тиреоидного гомеостата является уровень антител к рецептору ТТГ, измеряемый на 36 неделе беременности. Повышение этого показателя – критерий риска развития транзиторного гипертиреоза. Обычно во второй половине беременности, а по мнению некоторых авторов после 12 недели, уровень Т4 снижается [28]. Повышенная продукция ТТГ может быть также следствием того, что эстрогены повышают чувствительность тиреотрофов гипофиза к ТРГ.

Во время беременности изменяется обмен йода. Прежде всего возрастает объем почечного кровотока, усиливается клубочковая фильтрация, что приводит к увеличению экскреции йода с мочой. Плацента принимает активное участие в метаболизме тиреоидных гормонов и в переносе этих гормонов и йода от матери к плоду. В связи с трансплацентарным переносом йода, который необходим для синтеза тиреоидных гормонов плода, развивается дополнительная потребность в йоде. Наконец, в плаценте происходит процесс дейодирования Т4 матери до реверсивного Т3(рТ3), который в высокой концентрации содержится в амниотической жидкости. Высвобождающийся при этом йод может быть дополнительным источником для синтеза тиреоидных гормонов плода. Возникающий некоторый дефицит йода косвенно стимулирует щитовидную железу беременной женщины и может оказывать зобогенный эффект [13,15]. Приблизительно у 2% беременных женщин развивается субклинический гипотиреоз, который характеризуется повышением ТТГ при нормальном уровне свТ4.

Во время беременности может возрастать титр анти-тиреоидных антител. Повышенный титр анти-тиреоидных антител является фактором риска в отношении развития аутоиммунного тиреоидита (АИТ), гипотиреоза и ведет к частым прерываниям беременности. Гипотиреоз при беременности по данным некоторых авторов может развиваться в 25-30 %, причем он может проявиться не сразу, а после родов [40]. В.В.Фадеев и соавторы обнаружили высокий титр антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) у 10% беременных [20].

В большом американском исследовании показано, что 2,2% всех женщин во втором триместре беременности имеют уровень ТТГ сыворотки выше 6 мЕД/л [37].

По данным Gärtner R. [33] у 5-18% всех беременных женщин обнаруживается повышенный уровень тиреоидных антител, однако только у 0,3% из них развивается гипотиреоз и 0,1-0,4% - тиреотоксикоз. Отмеченная вариабельность в частоте развития гипотиреоза может объясняться различием, как эндемических особенностей, так и критериев оценки нормальной функции щитовидной железы.

Однако и при сохранении нормального уровня тиреоидных гормонов на фоне аутоиммунного тиреоидита

могут быть снижены резервные возможности щитовидной железы, что проявляется при стимуляции железы, в том числе и на фоне беременности.

Заместительная гормональная терапия способствует восстановлению нарушений со стороны репродуктивной системы у всех женщин с гипотиреозом. Компенсация гипотиреоза сводится к приему тироксина. Медикаментозно компенсированный гипотиреоз не является противопоказанием для планирования женщиной беременности. Вне беременности обычная заместительная доза левотироксина составляет 1,6-1,8 мкг на 1 кг массы тела (около 100 мкг), и адекватной компенсации гипотиреоза соответствует уровень ТТГ в пределах 0,4-2 мЕД/л. Если женщина с компенсированным гипотиреозом планирует беременность, дозу левотироксина необходимо увеличить сразу после ее наступления на 50 мкг от исходной, что составит 2,3 мкг на 1 кг массы тела в день. По данным исследования Loh JA и соавторов, средняя доза L-тироксина при беременности в случае субклинического гипотиреоза составляет обычно  $92,5 \pm 32,0$  мкг/день. В течение беременности эта доза, как правило, увеличивается в первом триместре на 11%, а во втором и третьем триместре – на 16% [41].

Адсорбция тироксина происходит в тонком кишечнике, обычно усваивается от 50 до 80% принятого препарата. Подбирая дозу препарата, нужно учитывать, что многие лекарства могут влиять на усвоение тироксина и поэтому всегда следует контролировать уровень ТТГ и свТ4 не реже одного раза в 10-12 нед. Однако надо подчеркнуть, что решающее значение и для плода и для матери имеет не уровень ТТГ, а именно содержание свТ4. Целью лечения является поддержание низконормального уровня ТТГ и высококонормального уровня свТ4.

Гипотиреоз беременных опасен для развития плода, прежде всего для развития его центральной нервной системы. Щитовидная железа плода начинает функционировать на 12 неделе беременности, а до того плод получает тиреоидные гормоны от матери.

Важным компонентом в профилактике гипотиреоза плода является и прием йодсодержащих препаратов. Рекомендуемые дозы йодомарина должны быть увеличены до 200 – 250 мкг в день, т.к. даже умеренная нехватка йода может влиять на нейрофизиологическое развитие плода. В работе Velasco I и соавторов показано, что дети, родившиеся у матерей, которые получали по 300 мкг йодистого калия в течение первого триместра беременности, имели лучший нейрофизиологический статус [56].

После родов мать, если в этом есть необходимость, может продолжать прием тироксина, т.к. он в очень незначительном количестве попадает в молоко матери и не оказывает негативного влияния на ребенка [48].

Ассоциация американских, латиноамериканских и европейских тиреологов опубликовала работу [22]), в которой на основании проведенных ими исследований даются следующие рекомендации в отношении ведения беременных женщин:

- Контроль за состоянием тиреоидной функции во время беременности очень важен, т.к. беременность вызывает многочисленные изменения в состоянии щитовидной железы.

- Заболевания щитовидной железы матери влияют на состояние плода и течение беременности.

- Материнский гипотиреоз приводит к развитию гипотиреоза плода, у которого это может быть причиной неправильного развития нервной системы.

- Гипотиреоз может быть причиной раннего прерывания беременности.

- Любой узел, обнаруженный в щитовидной железе во время беременности, должен быть подвергнут тонкоигольной аспирационной биопсии.

- Использование радиоактивных изотопов при беременности и лактации запрещено.

### Рак щитовидной железы и беременность

Как уже упоминалось выше, РЩЖ возникает у женщин чаще, чем у мужчин, и кроме того по данным ВОЗ за последние 20 лет частота возникновения РЩЖ возросла вдвое, и тенденция к росту заболеваемости этим видом опухоли сохраняется. Этот факт может быть проиллюстрирован и числом женщин, у которых был поставлен диагноз РЩЖ в г. Санкт-Петербурге между 1990 и 2003 гг. (табл. 1).

Прирост числа выявленных РЩЖ составил 91 % [14]. Рост числа больных РЩЖ объясняется истинным увеличением частоты этих опухолей, что связано помимо общих биологических причин и с загрязнением окружающей среды и, в том числе с последствиями Чернобыльской катастрофы. Достаточно сказать, что по данным ВОЗ частота РЩЖ у детей после Чернобыльской трагедии возросла в 34 раза.

Однако увеличение числа больных РЩЖ в значительной степени можно объяснить и улучшением диагностики этих опухолей. Широкое использование УЗИ щитовидной железы позволило выявлять не пальпируемые узлы размерами менее 1 см, а ТАБ разрешает верифицировать природу такого узла. Опухоли щитовидной железы часто наблюдаются у молодых женщин. Современные методы лечения дифференцированного РЩЖ дают хорошие отдаленные результаты. При папиллярном раке щитовидной железы после радикально проведенного лечения 10-летняя выживаемость составляет более 90% [6]. Естественно, что в такой ситуации сохранение детородной функции является важнейшей составляющей реабилитации. Дифференцированные формы РЩЖ не сопровождаются нарушением ее функции. Даже при зна-

чительных размерах опухоли нет признаков гипотиреоза и уровень тиреоидных гормонов остается в пределах нормы.

Существует единодушное мнение, что дифференцированный РЩЖ не является препятствием для наступления беременности и ее нормального развития [15].

Важным, однако, является и другой аспект этой проблемы – могут ли гормонально-метаболические сдвиги, в том числе и в тиреоидном гомеостате, которые возникают при беременности, способствовать развитию злокачественной опухоли? Теоретически такая возможность обсуждалась [5, 11]. На практике, однако, этого не происходит, несмотря на ряд фактов, свидетельствующих о влиянии эстрогенов на развитие рака щитовидной железы: высокая заболеваемость РЩЖ среди женщин [3, 14], рост заболеваемости РЩЖ в период пубертата [32], отмеченное некоторыми авторами увеличение частоты РЩЖ на фоне приема контрацептивов [43], более злокачественное течение РЩЖ у женщин в период пременопаузы [35] и, наконец, наличие в клетках дифференцированного РЩЖ рецепторов эстрогенов [4].

Вероятно, следует предположить, что гормональные нарушения не являются ведущей причиной развития РЩЖ. Важнее роль экзогенных воздействий – дефицита йода и, главным образом, как это уже упоминалось выше, радиационного фактора [6, 14].

Анализируя возможные причины РЩЖ, надо учитывать особенности дифференцированного РЩЖ. Эти опухоли, особенно папиллярный рак, растут очень медленно, и можно думать, что выраженные, но кратковременные гормональные изменения, присущие беременности, просто не успевают оказать стимулирующего воздействия на опухоль. Надо заметить, что повторные беременности тоже не приводят к ускорению роста дифференцированного РЩЖ [6].

### Как часто наблюдается сочетание РЩЖ и беременности?

Такая постановка вопроса не корректна. Между этими двумя биологическими процессами нет патогенетической связи. Это случайные совпадения. Однако отчетливый рост частоты дифференцированного РЩЖ у женщин репродуктивного возраста и высокая выживаемость пациенток после радикального лечения делают возможность такого совпадения все более вероятной.

Вопрос о сохранении беременности у больной РЩЖ имеет большое практическое значение. Это проблема, с которой постоянно сталкиваются врачи различных специальностей. При этом врач должен ответить на несколько вопросов.

Таблица 1  
Заболеваемость женского населения РЩЖ в Санкт-Петербурге в 1990–2003 годах

Годы	1990	1995	2000	2001	2003
Число заболевших на 100000 жителей	3,5	4,8	5,8	5,6	6,7

## Влияет ли беременность на течение дифференцированного РЩЖ?

Многочисленные клинические наблюдения позволяют ответить на этот вопрос отрицательно [5,6]. В пользу такого утверждения говорят следующие факты. Дифференцированные карциномы щитовидной железы растут медленно и в клинических проявлениях длительное время не отличаются от узлового нетоксического зоба или аденомы. До внедрения в клиническую практику УЗИ и ТАБ больные с узлом в щитовидной железе наблюдались нередко очень долго. По данным НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова у больных, оперированных по поводу дифференцированного РЩЖ в период с 1970 до 1980 гг., от момента появления первых клинических симптомов заболевания (пальпируемый узел в щитовидной железе) до операции прошло в среднем 5,6 лет, а у 18% пациенток – 10 и более лет [6]. Средний возраст больных этой группы составил 28 лет. Естественно, что в течение столь длительного времени у большинства молодых женщин были беременности, часто повторные (до 10 беременностей). Ни у кого из этих женщин беременность не привела к заметному росту узла в щитовидной железе или другим признакам прогрессирования заболевания, и к моменту госпитализации все больные были операбельны. Аналогичные наблюдения приводят многие клиницисты. Можно утверждать, что беременность не привела к малигнизации ранее существующего УНЗ или аденомы щитовидной железы, поскольку эти заболевания не являются предраком или этапом (стадией) канцерогенеза. Многочисленные клинические наблюдения, накопленные в последующие годы, позволили утверждать, что беременность не оказывает существенного влияния на течение дифференцированного РЩЖ [46, 47, 57]. В свою очередь, дифференцированный РЩЖ не оказывает отрицательного влияния на течение беременности и развитие плода. Нет сведений о нарушении или самопроизвольном прерывании беременности у больных РЩЖ. Не описано случаев метастатического поражения плаценты или каких-либо пороков развития плода у женщин, страдавших РЩЖ во время беременности [5].

## Какова должна быть лечебная тактика при сочетании РЩЖ и беременности?

При решении вопроса о возможности сохранения беременности и определении последовательности лечебных мероприятий необходимо учитывать следующие обстоятельства:

- морфологический вариант и стадию опухоли щитовидной железы;
- план предстоящих лечебных мероприятий по поводу РЩЖ;
- акушерский анамнез и срок беременности к моменту выявления опухоли ЩЖ.

При обследовании больной с заболеванием щитовидной железы прежде всего выполняется УЗИ области шеи, позволяющее объективно оценить характер изменений в самой щитовидной железе и лимфатических узлах шеи.

Узел в щитовидной железе нельзя рассматривать как конкретное самостоятельное заболевание. Это клиническое проявление целого ряда заболеваний щитовидной железы. Поэтому при выявлении узла в щитовидной железе производится ТАБ под контролем УЗИ, что позволяет верифицировать морфологическую природу узла. Исследуется любой солитарный узел. Как правило, ТАБ должны подвергаться узлы размерами  $\geq 1$  см, но современная техника позволяет исследовать и более мелкие образования. Если полученный при ТАБ материал недостаточен для постановки диагноза, исследование повторяется. Морфологическая верификация опухоли – обязательное условие для определения прогноза и выбора плана лечебных мероприятий. Обсуждать вопрос о возможности сохранения беременности или планировании беременности после проведенного лечения можно только при высокодифференцированных формах РЩЖ (папиллярный и фолликулярный рак).

Следующий вопрос – принципиальный для определения прогноза и лечебной тактики – это стадия РЩЖ.

Стадия опухоли определяется по системе TNM согласно шестой редакции, принятой Международным противораковым союзом в 2002 г. [18].

Шестая редакция классификации РЩЖ по системе TNM:

### T – Первичная опухоль

TX – Недостаточно данных для определения первичной опухоли

TO – Первичная опухоль щитовидной железы не обнаружена.

T1 – Опухоль до 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы

T2 – Опухоль более 2 см, но менее 4 см в наибольшем измерении в пределах ЩЖ

T3 – Опухоль более 4 см в наибольшем измерении в пределах ЩЖ или любая опухоль с минимальным распространением за пределы капсулы ЩЖ (например, прорастание в короткие мышцы или прилежащую жировую клетчатку)

T4a – Опухоль прорастает капсулу ЩЖ и распространяется на любую из следующих структур: подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод или возвратный гортанный нерв

T4b – Опухоль, прорастающая предпозвоночную фасцию, сонную артерию или сосуды средостения

Многофокусные опухоли обозначаются (m), стадия T определяется по диаметру наибольшего узла, например T2 (m).

Все недифференцированные карциномы ЩЖ классифицируются как стадия T4

### N – Метастазы в регионарные лимфатические узлы

NX – Наличие регионарных метастазов невозможно оценить

NO – Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

Таблица 2

**Определение стадии дифференцированного рака  
щитовидной железы в сопоставлении с возрастом пациенток**

Возраст пациенток	Стадия	T	N	M
<45 лет	I	любое	любое	0
	II	любое	любое	1
≥45 лет	I	1	0	0
	II	2	0	0
	III	3	0	0
	III	1,2,3	1a	0
	IV A	1,2,3	1b	0
	IV B	4b	любое	0
	IV C	любое	любое	1

N1 - Имеется поражение регионарных лимфатических узлов

N1a - метастазы в лимфоузлах VI уровня (претрахеальные, паратрахеальные), включая окологортанные и лимфатический узел Delphian'a

N1b - метастазы в боковые шейные лимфоузлы с одной или обеих сторон, с противоположной стороны или в верхние - передние медиастинальные

### **M – Отдаленные метастазы**

MX – Наличие отдаленных метастазов невозможно оценить

MO – Нет признаков отдаленных метастазов

M1 – Имеются отдаленные метастазы

Для определения стадии дифференцированного РЩЖ (папиллярный и фолликулярный рак) важен возраст пациентки. Больные до 45 лет, в связи с благоприятным прогнозом течения опухолевого процесса, выделены в особую группу.

Морфологическое строение и стадия опухоли позволяют оценить прогноз для конкретной пациентки и определить план лечебных мероприятий. Радикальное лечение дифференцированного РЩЖ предполагает сегодня комплекс лечебных мероприятий, включающий хирургическое вмешательство, радиоiodтерапию (при наличии показаний) и последующую супрессивную гормонотерапию [7, 13, 30].

Вопрос об оптимальном объеме хирургического вмешательства при дифференцированном РЩЖ был предметом постоянных дискуссий на протяжении последних 20 лет. Высказывались самые различные предложения от экономных резекций части пораженной доли ЩЖ до обязательной тиреоидэктомии во всех случаях [2, 17]. Учитывая практическую важность разумного решения этого вопроса, Европейская тиреоидная ассоциация обратилась к национальным ассоциациям эндокринологов в Европе с целью выработать консенсус по вопросам диагностики и лечения РЩЖ. Эксперты от 25 европейских стран на совещании 24 мая 2005 г. в Афинах высказали свои соображения и приняли «Европейский консенсус по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы из фолликулярного эпителия» [29]. В свою очередь, в нашей стране была создана согласительная комиссия, в которую вошли ведущие онкологи. В результате работы этой согласительной комиссии были

сформулированы клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного РЩЖ, которые были приняты на XI Всероссийском конгрессе онкологов в ноябре 2007 г. [10].

Эти два основополагающих документа и являются сегодня руководством для клиницистов различных специальностей при определении лечебной тактики у больных, страдающих дифференцированными формами РЩЖ.

Стандартной операцией, операцией выбора по поводу дифференцированного РЩЖ, согласно этим рекомендациям, является тотальная или субтотальная тиреоидэктомия. Только при небольших опухолях (T1), располагающихся в толще железы, не прорастающих ее капсулу, при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов (N0, M0), у пациентов, не имеющих в анамнезе радиационного облучения области шеи, возможны операции в меньшем объеме. При наличии регионарных метастазов выполняется радикальная шейная лимфаденэктомия. Такая активная хирургическая тактика снижает риск местного рецидива. С помощью радиоактивного йода можно выполнить абляцию возможных остатков тиреоидной ткани и в дальнейшем следить за уровнем тиреоглобулина (ТТ), что позволяет выявить рецидив опухоли до появления его клинических проявлений. Современные методы заместительной терапии в абсолютном большинстве случаев обеспечивают стойкое состояние эутиреоза у больных после экстирпации щитовидной железы. Надо заметить, что, несмотря на принятие этих важных методических рекомендаций, споры относительно оптимального объема операции по поводу дифференцированного РЩЖ продолжают [12]. Не все клиницисты согласны с такой стандартизацией методики лечения. Спорным остается вопрос о возможности органосохраняющих хирургических вмешательств (гемитиреоидэктомия) по поводу дифференцированного РЩЖ. Сторонники таких сберегательных операций аргументируют возможность их выполнения следующими соображениями:

- многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют, что прогноз после подобных вмешательств, особенно у молодых женщин, очень благоприятен,
- необходимость постоянной, пожизненной заместительной терапии после тиреоидэктомии затрудняет жизнь больных,
- вероятность таких тяжелых послеоперационных осложнений, как парез верхнегортанного и возвратного

нервов, паразитовидная недостаточность при удалении всей щитовидной железы выше, чем при гемитиреоидэктомии, даже если операцию выполняет опытный хирург с высокой хирургической техникой [8].

Учитывая эти обстоятельства, согласительная комиссия в своих клинических рекомендациях считает стандартной операцией по поводу дифференцированного РЩЖ тиреоидэктомии, но допускает возможность выполнения гемитиреоидэктомии при солитарных опухолях до 2 см (T1) при отсутствии достоверных до- и послеоперационных данных о поражении регионарных лимфатических узлов или наличии отдаленных метастазов.

У значительного числа больных после операции проводится радиойодтерапия (РЙТ), которая является составной частью современного комбинированного лечения дифференцированного РЩЖ и предупреждает возможный рецидив опухоли. Цель РЙТ разрушить оставшиеся после операции микроскопические очаги опухоли (или остатки опухоли после нерадикальной операции) и возможные остатки нормальной ткани щитовидной железы. Такая абляция опухолевой и нормальной ткани щитовидной железы снижает опасность возможного рецидива и, что особенно важно, создает оптимальные условия для его раннего распознавания [9, 16]. Показания к РЙТ определяются с учетом стадии опухоли, объема произведенной операции, которые позволяют прогнозировать вероятность возможного рецидива. Эти показания могут быть сформулированы до операции, но окончательно определяются после хирургического вмешательства, когда оценивается индивидуальный прогноз. По мнению согласительной комиссии в зависимости от степени риска развития рецидива опухоли больных дифференцированным РЩЖ можно разделить на три группы:

1. Группа низкого риска - солитарная опухоль T1N0M0, без признаков экстращитовидного распространения.
2. Группа среднего риска - опухоль T2N0M0 или многофокусная опухоль T1N1M0.
3. Группа высокого риска - любая T3 или T4, или любая T при N1 или M1, а также пациенты после паллиативной операции.

Радиойодтерапия показана пациентам с высоким риском рецидива или прогрессирования заболевания. Такими признаками являются – инвазия опухоли за пределы капсулы щитовидной железы, метастазы в лимфатические узлы, нерадикально удаленная опухоль или наличие отдаленных метастазов. Обязательным условием для эффективной РЙТ является создание в организме пациентки повышенного уровня ТТГ. Существуют два способа стимуляции ТТГ у больных после удаления щитовидной железы [9, 13, 50]. Производится отмена приема тиреоидных гормонов (LT4) за 4-5 недель до планируемой РЙТ, что приводит к повышению концентрации ТТГ до 30 мЕд/л и более. Чтобы предупредить возможный выраженный гипотиреоз, существует другой способ подготовки

больной. За 3 недели до РЙТ отменяется LT4 и назначается трийодтиронин, который отменяется за две недели до приема радиоактивного йода. Оптимальным методом подготовки пациентки к РЙТ является назначение рекомбинантного человеческого тиреотропина (рчТТГ) - тирогена, который не требует отмены заместительной гормонотерапии. Пациентка должна получить по 0,9 мг рчТТГ в/м в течение двух дней до РЙТ.

### **Заместительная гормонотерапия после экстирпации щитовидной железы**

Все больные, оперированные по поводу дифференцированного РЩЖ, получают постоянную гормонотерапию. Обычно назначается L-тироксин. Доза L-тироксина после экстирпации щитовидной железы и последующего лечения радиоактивным иодом должна быть высокой – около 175 мкг. При РЩЖ гормонотерапия носит не только заместительный характер, но является супрессивной, подавляющей продукцию ТТГ. Доза L-тироксина подбирается индивидуально, под контролем концентрации в крови тиреоидных гормонов и ТТГ. Супрессивная гормонотерапия подразумевает прием LT4 из расчета 2,5 мкг/на 1 кг веса и считается адекватной при уровне ТТГ 0,1 мЕд/л. Нет убедительных данных, что большее подавление ТТГ (0,05 мЕд/л или ниже) улучшает прогноз. Поэтому не следует стремиться к большему подавлению ТТГ. Уровень ТТГ определяется спустя 6 недель после операции и начала заместительной гормонотерапии, далее корректируется, и при установлении оптимальной дозы LT4 его следует контролировать каждые 6-12 мес. [55].

### **Всем ли больным показана супрессивная гормонотерапия и как долго она должна проводиться?**

Этот вопрос имеет очень важное практическое значение, поскольку подавляющее большинство больных дифференцированным РЩЖ – молодые женщины и выживаемость после радикального лечения очень высока. В течение первого года после операции супрессивная терапия проводится всем больным. Однако следует учитывать, что длительная супрессивная гормонотерапия LT4 может быть причиной медикаментозного тиреотоксикоза и тяжело переносится пациентами с сопутствующей сердечной патологией. При проведении гормонотерапии LT4 следует учитывать прогностические факторы и возраст пациентки. У женщин, относящихся к группе низкого и среднего риска возможного рецидива РЩЖ, находящихся в стойкой ремиссии в течение 1-2 лет, можно ограничиться заместительной гормонотерапией с целевым значением ТТГ 0,5 - 1,0 мЕд/л. Пациентки из группы высокого риска при стойкой ремиссии в течение 3-5 лет на фоне супрессивной гормонотерапии могут затем быть переведены на заместительные дозы LT4.

## Диспансерное наблюдение за больными после операции по поводу дифференцированного РЩЖ

Больные, оперированные по поводу дифференцированного РЩЖ, находятся под постоянным (пожизненным) диспансерным наблюдением, задачи, раннее выявление рецидива или прогрессирование заболевания выявление и коррекция гормональных нарушений

В соответствии с этими задачами строится план обследования больной. Если больной была выполнена тиреоидэктомия с последующей РЙТ, то самым информативным методом обследования для выявления возможного рецидива РЩЖ является определение тиреоглобулина (ТГ). ТГ является специфичным и крайне чувствительным опухолевым маркером для дифференцированного РЩЖ [13, 15]. Тиреоглобулин продуцируется нормальными тиреоцитами, а также клетками папиллярного и фолликулярного рака. Содержание ТГ в сыворотке крови в норме составляет 3-3,5 нг/мл. Считается, что 1г ткани щитовидной железы может соответствовать 1нг/мл ТГ. Высокий титр антител к ТГ (АТ-ТГ) может снизить концентрацию ТГ и привести к ложноотрицательным результатам при его определении. Поэтому при определении содержания ТГ необходимо выяснять и титр АТ-ТГ. После тотальной тиреоидэктомии и РЙТ и при отсутствии рецидива РЩЖ уровень тиреоглобулина в сыворотке не должен превышать 1,0 нг/мл. Однако следует учитывать, что после тиреоидэктомии ТГ исчезает не сразу и следы его могут обнаруживаться в сыворотке в течение первых трех месяцев после операции, поэтому в этот период определение его уровня имеет относительное значение. Содержание ТГ не информативно и после неполного удаления ткани щитовидной железы.

Если больной выполнена сберегательная операция (гемитиреоидэктомия или субтотальная резекция щитовидной железы), то в процессе диспансерного наблюдения для выявления возможного рецидива опухоли выполняются УЗИ области шеи и скинтиграфия с туморотропным препаратом или радиоактивным йодом.

Полное излечение больной, страдавшей дифференцированным РЩЖ, определяется по следующим критериям:

- уровень ТГ в крови менее 1,0 нг/мл
- отсутствие ультразвуковых или рентгенологических признаков рецидива опухоли и метастазов
- отсутствие очагов накопления радиоактивного йода при скинтиграфии всего тела.

## Лечебная тактика у больных дифференцированным РЩЖ, диагностированным во время беременности

Если дифференцированный РЩЖ выявлен на фоне уже существующей беременности, то характер и последовательность лечебных мероприятий зависит от стадии

опухоли, возраста пациентки и, следовательно, прогноза, а также срока беременности [6, 26]. При этом мы руководствуемся основным положением – сам факт наличия у пациентки дифференцированного РЩЖ не является показанием для прерывания беременности. При условии, что дифференцированная природа опухоли доказана морфологическим исследованием (ТАБ) до операции.

Если у больной имеется опухоль I и II стадии, когда планируется только хирургическое лечение и нет показаний для РЙТ, то в I и II триместрах следует начать с операции по поводу РЩЖ и проводить далее супрессивную гормонотерапию ЛТ4. При этом, особенно при осложненном акушерском анамнезе, желательнее оперировать во II триместре, когда опасность самопроизвольного аборта минимальна.

Если опухоль (I, II стадии) диагностирована в III триместре беременности, то следует дождаться родов и только потом оперировать больную.

Если возможность выполнения радикальной операции не вызывает сомнений, но планируется РЙТ (Т2, Т3 и N1), следует дождаться родов, а затем оперировать больную.

При распространенных опухолях, выходящих за пределы щитовидной железы, а также при наличии отдаленных метастазов независимо от срока беременности производится ее прерывание, а затем проводится лечение РЩЖ. При этом, если опухоль диагностируется в III триместре беременности, особенно при осложненном акушерском анамнезе, следует дождаться срока, когда плод жизнеспособен, выполнить Кесарево сечение, а потом оперировать больную по поводу РЩЖ.

Спорным остается вопрос о возможности сохранения лактации у женщин, которые оперированы по поводу РЩЖ во время беременности или вскоре после родов. Нет убедительных доказательств, что сохранение лактации способствовало рецидиву опухоли.

Однако известно, что пролактин и ТТГ имеют общий релизинг-гормон. Во время лактации резко повышается уровень пролактина и ТТГ. Длительная, выраженная стимуляция ТТГ, разумеется, крайне нежелательна. Показано, что хотя прием тироксина практически не влияет на уровень пролактина [42], длительное использование его в супрессивных дозах может нарушать нормальную лактацию. Поэтому большинство клиницистов считает, что лактацию следует подавить антагонистами дофамина сразу после родов и рекомендовать искусственное вскармливание ребенка [15]. Следует отметить, что произведенные на фоне беременности операции по поводу РЩЖ не приводили к самопроизвольным абортam или каким-то нарушениям развития плода [31].

В работе Kovacs EM и соавторов описывается 23-летняя пациентка, которая перенесла экстирпацию щитовидной железы по поводу папиллярного рака с последующей лучевой терапией (telecobalt irradiation). В последующем у пациентки развился помимо гипотиреоза и гипопаратиреоз. Пациентка получала 200-400 мкг в день L-



тироксина и 0,5-1,5 мкг кальцитриола. Позднее у пациентки было двое нормальных родов, дети родились здоровыми. Пациентка кормила детей грудью. Во время беременности дозы тироксина и кальцитриола увеличивали, а в период лактации - снижали до уровня, который использовали до беременности [39].

У всех новорожденных в рамках скрининга на врожденный гипотиреоз на 4-5-й день жизни берется кровь (из пятки), в которой определяют уровень ТТГ. При сомнительном результате исследование повторяют.

### Беременность после лечения по поводу дифференцированного РЩЖ

После радикального лечения по поводу дифференцированного РЩЖ при отсутствии признаков рецидива заболевания женщина может планировать беременность. Через какой срок после окончания лечения можно планировать беременность? Этот очень ответственный вопрос решается всегда индивидуально, с учетом стадии опухоли, характера проведенного лечения, возраста пациентки и обусловленной этими обстоятельствами группы риска, к которой можно отнести больную. Принципиально, чем продолжительнее ремиссия и чем моложе пациентка, тем увереннее можно планировать беременность. Если больная относится к группе низкого или среднего риска возможного рецидива опухоли, то минимальный срок после лечения (операция или комбинированное лечение с использованием радиоактивного йода), когда можно планировать беременность, не менее 1 года [6, 15, 27]. Показано, что беременности после лечения радиоактивным йодом протекали нормально, число осложнений не увеличилось [31].

Женщине из группы высокого риска желательно подождать 2-3 года и только на фоне стойкой ремиссии планировать беременность.

Врач, к которому обращается женщина для решения этого важного вопроса, должен быть уверен, что она находится в состоянии стойкой ремиссии и эутиреоза. У такой пациентки определяется концентрация в сыворотке свободных тиреоидных гормонов (сТ3 и сТ4) и ТТГ. Вопрос о том, какой уровень тиреотропина следует считать нормальным, остается спорным [19]. По мнению В.В.Фадеева, для здоровых людей следует считать нормальным уровень ТТГ в пределах от 0,4 до 4,0 мЕд/л.

Для беременных женщин верхний уровень ТТГ должен быть не более 2,5 мЕд/л. Если у женщины эутиреоз и ТТГ находится в пределах 0,5-2,5 мЕд/л, нет необходимости менять (повышать) дозу L-тироксина в связи с беременностью. Г.А. Мельниченко и В.В.Фадеев считают, что если женщины прооперированы по поводу рака щитовидной железы и принимают супрессивную дозу L-тироксина - 2,5 мкг/кг/сут, в этом случае ее не меняют во время беременности [13, 19]. По мнению других авторов средняя доза L-тироксина для пациентов, оперированных по поводу РЩЖ составляет  $153,2 \pm 30,3$  мкг в день и в процессе беременности в первом триместре она увеличивается на 9%, а во втором и третьем на 21% и 26% соответственно. [41].

При наличии признаков субкомпенсированного гипотиреоза, при ТТГ выше 2,5 мЕд, особенно при наличии АТ-ТПО необходимо повысить дозу тироксина. Гипотиреоз, даже субкомпенсированный, представляет большую опасность для развития плода, прежде всего его нервной системы. С увеличением срока беременности нет необходимости повышать дозу приема гормона, поскольку уже с 10-12 недель у плода функционирует собственная щитовидная железа. Перед сдачей гормональных анализов, в случае определения св.Т4, препарат тироксина перед забором крови не принимается.

Терапия йодом<sup>131</sup> при беременности категорически запрещена.

### Заключение

Дифференцированный РЩЖ не является препятствием для наступления и нормального протекания беременности и не представляет угрозы для развития плода. Беременность не способствует прогрессированию дифференцированного РЩЖ и не ухудшает прогноз течения дифференцированного РЩЖ. Сам факт выявления дифференцированного РЩЖ во время беременности не является показанием для ее прерывания. Вопрос о возможности сохранения беременности у больной дифференцированным РЩЖ зависит от стадии опухоли, плана лечебных мероприятий и срока беременности. После радикального лечения по поводу дифференцированного РЩЖ женщина может планировать беременность. Беременность возможна при доказанной стойкой ремиссии сроком не менее года после окончания лечения и при условии, что пациентка находится в состоянии эутиреоза.

### Список литературы

1. Бабичев В.Н., Марова Е.И., Шимановский Н.Л. Рецепторы эстрогенов в диагностике и лечении гормонозависимых опухолей // Пробл.эндокринолог. – 2009. – Т.55(4). – С.34-36.
2. Балаболкин М.И., Клебанов Е.М., Крешинский В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология // М. Медицина – 2007. – 814 с.
3. Берштейн Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза // Практик.онкол. – 2007. – 8(1). – С.1-8.
4. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Порозова А.А., Порошин Т.Е. К эстрогенозависимости рака щитовидной железы: тесты с препаратами эстрадиола и тамоксифеном // Вопр. Онкол. – 2008. – Т.54(6). – С.710-714.
5. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии // Ташкент-Медицина. – 1983. – 382 с.

6. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы // СПб. – Питер. – 2006. – 386 с.
7. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Ланицаков К.В. Прогноз при хирургическом лечении дифференцированного рака щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. – 2007. – Т.53(6) – С.19-23.
8. Ветшев П.С., Карпович О.Ю., Салиба М.Б. «Ахиллесова пята» в хирургии щитовидной железы // Пробл.эндокринологии. – 2007. – Т.53(2). – С.3-8.
9. Гарбузов П.И. Радиойодтерапия дифференцированного рака щитовидной железы: возможности, методики проведения, потенциальные побочные эффекты // Рак щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения. Материалы международного научного форума. – СПб. – 2009. – С.41-43.
10. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Клинические рекомендации согласительной комиссии // Вестн. Хирург. – 2008. – Т.167(3). – С.59-62.
11. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология // Л.: Медицина. – 1983. – 408 с.
12. Любаев В.Л., Бржезовский В.И., Волкова Г.Ю. К вопросу о тактике лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы // Практич.онкол. – 2007. – Т.8(1) – С.25-28.
13. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности // Пособие для врачей. – М. – 2003. – 47с.
14. Мерабишвили В.М., Валдина Е.А., Ременник Л.В. и др. Оценка заболеваемости и проблемы организации онкологической помощи больным раком щитовидной железы // Злокачественные новообразования в СПб под ред. В.М.Мерабишвили. – СПб. – 1996. – С.175-180.
15. Потин В.В., Логинов А.В., Крихели И.О. и др. под ред. Э.К.Айламазяна. Щитовидная железа и репродуктивная система женщины. – СПб: Изд-во Н-Л. – 2008. – 46 с.
16. Радичев А.А. Радиойодтерапия дифференцированного рака щитовидной железы. Взгляд онколога-радиолога // Рак щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения. Международный научный форум. СПб. – 2009. – С.114-117.
17. Романчишен А.Ф. Рак щитовидной железы / Хирургическая эндокринология. Под ред. А.П.Калинина, Н.А.Майстренко, П.С.Ветшева. – СПб: Питер. – 2006. – С.164-195.
18. TNM классификация злокачественных опухолей // (Международный Противораковый Союз) Шестое изд. Под ред. Н.Н.Блинова. – 2002. – С.49-53.
19. Фадеев В.В. Верхний референтный уровень ТТГ – достаточно ли аргументов для его изменения // Пробл.эндокринологии. – 2008. – Т.54(1). – С.46-50.
20. Фадеев В.В., Топалян С.П., Лесникова С.В., Мельниченко Г.А. Динамика распространенности нарушений функции щитовидной железы среди беременных женщин в Москве 1999-2008 гг. // Пробл. эндокринологии. – 2009. – Т.55(5). – С.14-18.
21. Цырлина Е.В., Порозова А.А. Рецепция стероидных гормонов в нормальной и опухолевой тканях щитовидной железы // Клини. эксперим. тиреоидол. – 2008. – Т.4(3). – С.10-16.
22. Abalovich M., Amino N., Barbour LA., Cobin RH., De Groot LJ., Glinioer D., Mandel SJ., Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol.92(8 Suppl) – P.1-47.
23. Aghajanova L., Lindeberg M., Carlsson I.B., Stavreus-Evers A., Zhang P., Scott J.E., Hovatta O., Skjöldebrand-Sparre L. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue // Reprod Biomed Online. – 2009. – Т.18(3). – P.337-347.
24. Andrews W.W., Ojeda S.R. On the feedback actions of estrogen on gonadotropin and prolactin release in infantile female rats // Endocrinology. – 1977. – Vol.101(5). – P. 1517-2310.
25. Apfelbaum M.E., Taleisnik S. Influence of oestrogen administration in vivo and in vitro on the release and synthesis of prolactin from incubated pituitaries // Acta Endocrinol (Copenh). – 1977. – Vol.86(4). – P.714-721.
26. Choe W., McDondall I.R. Thyroid cancer in pregnant women: diagnostic and therapeutic management // Thyroid. – 1994. – Vol.4(4). – P.233-235.
27. Chow S.M., You S.H., Leung W.M., Law S.C. Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol.59(4). – P. 992-1000.
28. Corssmit E.P., Wiersinga W.M., Boer K., Prummel M.F. Pregnancy (conception) in hyper- or hypothyroidism // Ned. Tijdschr Geneesk. – 2001. – Vol.145(15). – P.727-731.
29. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // Eur. J. Endocrinol. – 2006. – Vol.54(6). – P. 787-803.
30. Esnaola N.F., Cantor S.D., Sherman S.I. et al. Optimal strategy in patients with papillary thyroid cancer : a decision analysis // Surg. – 2001. – Vol.130. – P. 921-930.
31. Fard-Esfabani A., Hadifar M., Fallabi B., Beiki D., Eftekhari M., Sagbari M., Takavar A. Radioiodine treatment complications to the mother and child in patients with differentiated thyroid carcinoma // Hell. J. Nucl. Med. – 2009. – Vol.12(1). – P.37-40.

32. Fassina A, Rupolo M, Pelizzo M.R., Casara D. Thyroid cancer in children and adolescents // Tumori. – 1994. – Vol. 80. – P.257-262.
33. Gärtner R. Thyroid diseases in pregnancy // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2009. – [Epub ahead of print].
34. Hegedüs L., Karstrup S., Rasmussen N. Evidence of cyclic alterations of thyroid size during the menstrual cycle in healthy women // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1986. – Vol.155(1). – P.142-145.
35. Henderson B.E., Ross R.K., Pike M.C., Casagrande J.T. Endogenous hormones as a major factor in human cancer // Cancer Res. – 1982. – Vol.42. – P.3232-3239.
36. Hershman J.M. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol.18(2). – P.249-265.
37. Hollowell J.G., Staebling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994):National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol.87. – P.489-499.
38. Kawabata W., Suzuki T., Moriya T., Fujimori K., Naganuma H., Inoue S., Kimouchi Y., Kameyama K., Takami H., Shimosegawa T. and Sasano H. Estrogen Receptors (alpha and beta) and 17 beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and 2 in Thyroid Disorders: Possible In Situ Estrogen Synthesis and Actions // Mod. Pathol. – 2003. – Vol.16(5). – P.437-444.
39. Kovács E.M., Rigy J.Jr., Tyth M. [Two successful pregnancies after total thyroidectomy and parathyroidectomy] // Orv Hetil. – 2003. – Vol.144(30). – P.1493-495.
40. Lazarus J.H. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management // Treat Endocrinol. – 2005. – Vol.4(1). – P.31-41.
41. Lob J.A., Wartofsky L., Jonklaas J., Burman K.D. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism // Thyroid. – 2009. – V.19(3). – P.269-275.
42. Malarkey W.B., Beck P. Twenty-four-hour prolactin profiles in normal and disease states: failure of thyroxine to modify prolactin secretion // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1975. – Vol.40(4). – P.708-712.
43. Mc Tiernan A.M., Weiss N.S. and Daling J.R. Incidence of thyroid cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors // Journal of Epidemiology. – 1984. – Vol.120(3). – P.423-435.
44. Maruna P. Gynecological aspects of thyroid disorders. A review // Ceska Gynecol. – 2006. – Vol.71(4). – P.332-338.
45. Meier C., Christ-Crain M., Guglielmetti M., Huber P., Staub J.J., Müller B. Prolactin dysregulation in women with subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine replacement therapy Thyroid. – 2003, Oct. – Vol.13(10). – P.979-985.
46. Moosa M., Mazaffery E.L. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women // Clin/ Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol.82(9). – P.2862-2866.
47. Morris P.C. Thyroid cancer complicating pregnancy // Obstet. Gynecol. Clin. North. Amer. – 1998. – Vol.25(2). – P.401-405.
48. Nava-Ocampo A.A., Soldin O.P., Koren G. Hypothyroidism during pregnancy // Can Fam Physician. – 2004. – Vol.50. – P.549-551.
49. Redmond G.P. Thyroid dysfunction and women's reproductive health // Thyroid. – 2004. – Vol.14, Suppl.1. – P.5-15.
50. Schroder P.R., Haugber B.R., Pacini F. et al. A comparison of short term changes in health related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnosis evaluation with rhTSH compared to thyroid hormone withdrawal // Clin. Endocrin. Metab. – 2006. – Vol.91. – P.878-884.
51. Soriguer F. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol.94(9). – P.3188-3190.
52. Suzuki T., Abe T. Thyroid hormone transporters in the brain // Cerebellum. – 2008. – Vol.7(1). – P.75-83.
53. Tawangar S.M., Monajemzadeh M., Larijani B., Haghpahanah V. Immunohistochemical study of oestrogen receptors in 351 human thyroid glands // Singapore Med. J. – 2007. – Vol.48(8). – P.744-747.
54. Verga Falzacappa C., Mangialardo C., Patriarca V., Bucci B., Amendola D., Raffa S., Torrisi M.R., Silvestrini G., Ballanti P., Moriggi G., Stigliano A., Brunetti E., Toscano V., Misiti S. Thyroid hormones induce cell proliferation and survival in ovarian granulosa cells COV434 // J. Cell. Physiol. – 2009. – Vol.221(1). – P.242-253.
55. Verbaert N., Vander Poorten V., Delaere P., Bex M., Debruyne F. Levothyroxine replacement therapy after thyroid surgery // B-ENT. – 2006. – Vol.2(3). – P.129-133.
56. Velasco I., Carreira M., Santiago P., Muela J.A., Garcia-Fuentes E., Sánchez-Mucoz B., Garriga M.J., González-Fernández M.C., Rodríguez A., Caballero F.F., Machado A., González-Romero S., Anarte M.T., Soriguer F. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol.94(9). – P.3188-3190.
57. Vini L., Hyer S., Herner C. Management of differentiated thyroid cancer during pregnancy // Europ J.Endocrin. – 1999. – Vol.140. – p. 404; Morris P.C. Thyroid cancer complicating pregnancy // Obstet. Gynecol. Clin.North Amer. – 1998. – Vol.25(2). – P.401-405.