



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.5.008>
УДК 578.834.1



Леонова Т.А.¹, Кондратович В.А.¹, Евтух И.И.¹, Перхова О.А.¹, Ананич И.А.¹, Дыдышко Ю.В.²✉, Шепелькевич А.П.²

¹ Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Проба определения стимулированного уровня кальцитонина

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Т.А. Леонова и В.А. Кондратович являлись координаторами всех этапов исследования, разрабатывали общую концепцию, осуществляли написание текста статьи; И.И. Евтух, О.А. Перхова, И.А. Ананич отвечали за аналитический этап работы, сбор и регистрацию данных. Ю.В. Дыдышко и А.П. Шепелькевич редактировали статью. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Подана: 09.09.2023

Принята: 12.10.2023

Контакты: yuliadydshko@mail.ru

Резюме

В статье представлены результаты собственных исследований по разработке и внедрению пробы стимулированного глюконатом кальция уровня кальцитонина. Авторами представлен детальный анализ работ, посвященных проблематике рутинного измерения сывороточного кальцитонина при узловом зобе. Также представлены некоторые технические причины неправильного определения уровня кальцитонина, физиологические и патологические состояния, влияющие на результаты исследования. Приведена методика проведения пробы на стимуляцию сывороточного кальцитонина кальцием с подробным описанием каждого этапа. Сформулированы клинические показания для назначения пробы. Результаты внедрения отражены на конкретных клинических случаях. В качестве обобщения полученных данных приведены возможности ограничения пробы стимулированного глюконатом кальция уровня кальцитонина.

Ключевые слова: стимулированный кальцитонин, медуллярный рак щитовидной железы

Leonava T.¹, Kondratovitch V.¹, Evtuh I.¹, Perchova O.¹, Ananich I.¹, Dydyshka Y.², Shepelkevich A.²

¹ Minsk City Clinical Oncology Center, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Test for Determining Stimulated Calcitonin Levels

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Leonava T. and Kondratovitch V. were the coordinators of all stages of the study, developed the general concept, carried out the writing of the text of the article; Evtuh I., Perchova O., Ananich I. were responsible for the analytical stage of the work, data collection and registration. Dydyshka Y. and Shepelkevich A. edited the article. All authors approved the final version before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Submitted: 09.09.2023

Accepted: 12.09.2023

Contacts: yuliadydyshko@mail.ru

Abstract

The article presents the results of own research on the development and implementation of a test of calcitonin levels stimulated by calcium gluconate. The authors presented a detailed analysis of works devoted to the problems of routine measurement of serum calcitonin in nodular goiter. Some technical reasons for incorrect determination of calcitonin levels, physiological and pathological conditions that affect the results of the study are also presented. The method for conducting a test for stimulation of serum calcitonin with calcium is presented with a detailed description of each stage. Clinical indications for prescribing the test have been formulated. The implementation results are reflected in specific clinical cases. As a generalization of the data obtained, the test of calcitonin levels stimulated by calcium gluconate the possibilities and limiting are presented.

Keywords: stimulated calcitonin, medullary thyroid cancer

■ ВВЕДЕНИЕ

Актуальность своевременного выявления злокачественного заболевания или его прогрессирования трудно переоценить. Использование новых методов диагностики в онкологии и эндокринологии с учетом рассмотрения вопроса об опухолях щитовидной железы (ЩЖ) улучшает качество жизни пациента и опухоль-специфическую выживаемость.

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных лабораторных и инструментальных методов обследования, один из агрессивных видов опухоли – медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) более чем в 50% случаев диагностируется на 3-й и 4-й стадиях [1]. За последние 30 лет показатель заболеваемости МРЩЖ в Республике Беларусь увеличился более чем в 6 раз (0,03 и 0,2 на 100 000 населения), что созвучно данным мировой статистики. В то же время с 2003 г. заболеваемость стабилизировалась и находилась в пределах от 0,2 до 0,22 на 100 000 населения [2].

Для раннего выявления опухолей внедряются новые методы диагностики. Особое внимание уделяется методам визуализации, в первую очередь ультразвуковому исследованию (УЗИ) и проведению тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) узловых патологий ЩЖ. Характерными ультразвуковыми признаками МРЩЖ, как и других видов рака щитовидной железы, являются солидное строение, гипоехогенность, неровность контуров, наличие микро-/макро-кальцинатов.

Введенная специальная система описания узловых образований ЩЖ при УЗИ с определением риска злокачественности (Thyroid Imaging Reporting and Data System, THIRADS, 2017 г.) [3] помогает определить подозрительные на злокачественные узловые образования. Однако

при сравнении ультразвуковых критериев медуллярного и папиллярного раков ЩЖ невозможно обнаружить различия по таким характеристикам, как размер, экзогенность, наличие кальцинатов, хотя некоторые авторы отмечают, что при МРЩЖ узлы были более овальной формы, чем при папиллярном раке [3]. Исследователи сделали вывод, что для МРЩЖ характерны больший размер и более частая встречаемость кистозных изменений по сравнению с папиллярным раком. Тем не менее ультразвуковые признаки рака ЩЖ обладают низкой специфичностью и не позволяют провести дифференциальную диагностику его видов.

Дальнейшая диагностика включает проведение ТАБ узловых образований. В ряде европейских исследований, изучавших уровень сывороточного кальцитонина у пациентов с узловым зобом, была выявлена чувствительность ТАБ 30–50%, что является недостаточным для правильной постановки диагноза и своевременного адекватного оперативного лечения, включающего центральную лимфодиссекцию [5].

Кальцитонин сыворотки крови является наиболее специфичным и чувствительным маркером МРЩЖ как до, так и после тиреоидэктомии [5]. Он представляет собой небольшой полипептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, как правило, вырабатываемый С-клетками.

Проблема низкой специфичности исследования базального кальцитонина в диагностике МРЩЖ была продемонстрирована Nahm и соавторами (2001 г.). Так, у 56 из 1448 (3,9%) пациентов с узловым зобом уровень кальцитонина оказался выше 10 пг/мл (превышал 99 перцентиль для здоровых лиц), однако только у 10 из них при гистологическом исследовании был подтвержден МРЩЖ. Стоит подчеркнуть, что у всех этих пациентов уровень кальцитонина в ходе стимуляционного теста с пентагастрином оказался выше 100 пг/мл. У пациентов без МРЩЖ подобный стимулированный уровень кальцитонина был получен лишь в двух случаях [6].

По данным Elisei R. и соавторов, при исследовании кальцитонина у 10 864 пациентов с узловым зобом частота выявления МРЩЖ составила 0,4% [7]. В другом исследовании, проведенном Chambon G. и соавторами, анализ крови на кальцитонин проводился 2733 пациентам, направленным на хирургическое лечение по поводу узлового зоба [8]. У 12 пациентов уровень базального кальцитонина оказался выше 10 пг/мл. МРЩЖ по результатам ТАБ был диагностирован у 7 из них. В оставшихся 5 случаях диагноз МРЩЖ был установлен только на этапе срочного гистологического исследования. Несмотря на то что размеры опухоли этих пациентов не превышали 1 см, у одного из них было выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов центральной зоны [8]. Отсутствие правильного предоперационного диагноза может привести к неадекватному объему оперативного вмешательства и неправильной тактике послеоперационного ведения.

Основные сомнения, связанные с рутинным измерением сывороточного кальцитонина при узловом зобе, заключаются в:

- экономической эффективности;
- низкой специфичности нескольких анализов уровня сывороточного кальцитонина;
- присутствии гетерофильных антител;
- связи повышенных уровней сывороточного кальцитонина с другими заболеваниями, помимо МРЩЖ.

Проблемой экономической эффективности нельзя пренебречь, так как распространенность МРЩЖ довольно низкая и варьирует от 0,4 до 1,4% среди узловых образований ЩЖ [9].

Изучению экономической целесообразности исследования кальцитонина у всех пациентов с узловым зобом посвящена аналитическая работа Cheung K. и соавторов, выполненная в США [10]. Оптимистично предполагая 98%-специфичность уровня базального кальцитонина >50 пг/мл, проведенный анализ показал, что увеличение стоимости обследования пациентов с узловым зобом на 5,3% приведет к 113 000 спасенных лет жизни. Кроме того, авторы доказали, что по экономической эффективности исследование кальцитонина можно сравнить с маммографией и колоноскопией при диагностике рака молочной железы и толстого кишечника соответственно [10].

Как американская, так и европейская тиреоидные ассоциации постоянно дискутируют о необходимости исследований уровня кальцитонина у пациентов с узловой патологией ЩЖ, однако взгляды на этот вопрос противоречивы и единого консенсуса не достигнуто. Клинические руководства Американской тиреоидной ассоциации не поддерживают и не опровергают эффективность определения базального уровня кальцитонина у пациентов с узловым зобом, оставляя на усмотрение врачей принятие решения о полезности этой практики в тактике ведения пациентов [5]. В 2013 г. был опубликован отдельный документ о позиции Европейской ассоциации тиреоидологов по данному вопросу. Высказаны рекомендации по исследованию кальцитонина абсолютно всем пациентам с узловым зобом, но при соблюдении определенных условий.

Таким образом, единого мнения о необходимости включения в алгоритм обследования пациентов с узловым зобом анализа крови на кальцитонин в настоящее время нет.

Следует помнить о некоторых технических причинах неправильного определения уровня кальцитонина (табл. 1) [7].

Интерпретация уровня сывороточного кальцитонина также должна учитывать случаи гиперкальцитонинемии, не связанные с МРЩЖ. Существует несколько состояний, как физиологических, так и патологических, при которых базальные уровни кальцитонина могут быть повышены [7]:

- мелкоклеточный рак легких*;
- различные нейроэндокринные опухоли*;
- хроническая почечная недостаточность*;
- пернициозная анемия*;
- синдром Золлингера*;
- панкреатит*;
- лимфоцитарный тиреоидит**;
- папиллярная микрокарцинома ЩЖ**.

Примечания: * отсутствие ответа в ходе стимуляционных тестов (кальций, пентагастрин); ** возможно повышение выработки кальцитонина в ходе стимуляционных тестов вследствие наличия вторичной C-клеточной гиперплазии.

Таблица 1
Причины неправильного определения кальцитонина
Table 1
Reasons of incorrect calcitonin determination

№	Причины	Результат
1	Несоблюдение правил хранения сыворотки (длительное нахождение биологического материала – венозной крови в процедурном кабинете при комнатной температуре, пока идет забор анализов другим пациентам)	Ложноотрицательный
2	Hook-effect при высоких значениях	Ложноотрицательный
3	Прием лекарственных препаратов (например, ингибиторов протонного насоса – омепразол)*	Ложноположительный
4	Наличие гетерофильных антител	Ложноположительный
5	Референтные значения должны быть установлены в каждой лаборатории	
6	Аналитическая и функциональная чувствительность метода должна быть установлена в каждой лаборатории	

Примечания: * отсутствие ответа в ходе стимуляционных тестов (кальций, пентагастрин). Адаптировано: Elisei R., Romei C. Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: european comments to the guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid Research, 2013;6(Suppl 1):S2.

Из-за перечисленных причин повышенный базальный сывороточный уровень кальцитонина, особенно средний и низкий (менее 100 пг/мл), не позволяет считать МРЩЖ установленным. Необходимо дополнительно исследовать средние и низкие уровни кальцитонина путем проведения пациенту стимуляционной пробы с внутривенным введением кальция. Такое исследование позволяет подтвердить, что кальцитонин действительно секретируется МРЩЖ: у пациентов с этим заболеванием наблюдается значительное увеличение сывороточного кальцитонина (обычно в 3–4 раза выше базального уровня), что отличает их от пациентов с повышенным базальным уровнем сывороточного кальцитонина другой этиологии или вследствие артефактов.

Doyle P. и соавторы сравнивали величины базального, стимулированного пентагастрином и кальцием кальцитонина у 50 некурящих волонтеров [11]. Наличие патологии ЩЖ было исключено при помощи УЗИ, исследования ТТГ и тиреоидных гормонов, антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. Уровень базального кальцитонина (95 перцентиль) составил 5 пг/мл у мужчин и 5,7 пг/мл у женщин. Пиковая концентрация кальцитонина на 2-й минуте пробы с глюконатом кальция (95 перцентиль) составила 95,4 пг/мл у мужчин и 90,2 пг/мл у женщин, тогда как в ходе пробы с пентагастрином была гораздо ниже – 37,8 пг/мл и 26,2 пг/мл соответственно.

Вторым из немногочисленных сравнивающих стимуляционные тесты исследований является работа Colombo C. и соавторов [12]. В группе контроля уровень стимулированного кальцитонина в обеих пробах не превышал 50 пг/мл. У пациентов с многоузловым зобом и хроническим аутоиммунным тиреоидитом пиковый уровень кальцитонина был до двух раз выше, чем у здоровых (стимулированный кальцием – 98–184 пг/мл; пентагастрином – 21–86 пг/мл).

Оба исследования продемонстрировали меньшую частоту и выраженность побочных эффектов при введении кальция, что, учитывая его низкую стоимость и повсеместную распространенность, делает этот тест многообещающей альтернативой пробы с пентагастрином во всех странах.

По причине отсутствия во многих странах пентагастрина все большее значение приобретает стимуляционный тест с глюконатом кальция. Следует заметить, что упоминаемая рекомендованная доза вводимого 10%-го раствора глюконата кальция (2,0–2,5 мг/кг) указана в перерасчете на элементарный кальций (Gharib H., 1987 г., Газизова Д.О., 2013 г.).

Тем не менее вопросы проведения стимуляционной пробы, и в особенности значимости пика кальцитонина после стимуляции, являются спорными, вывод заключается в том, что каждая лаборатория должна идентифицировать свое собственное пороговое значение базального и стимулированного кальцитонина, обладающего отрицательной и положительной прогностической целью.

Исследование базального кальцитонина как основного онкологического маркера МРЩЖ внедрено в рутинную практику в УЗ «Минский клинический онкологический центр» (МГКОЦ) более 12 лет назад, проба на стимуляцию уровня сывороточного кальцитонина на базе онкологического консультативно-диагностического отделения тиреоидной патологии Республиканского центра опухолей щитовидной железы с 2017 г. Полученные результаты продемонстрировали высокую эффективность и специфичность метода. Протокол проведения пробы отражен в табл. 2.

В 1 мл 10%-го раствора глюконата кальция содержится около 9 мг элементарного кальция, таким образом, необходимо вводить 0,27 мл/кг глюконата кальция. Например, пациенту весом 60 кг необходимо ввести 16,2 мл 10%-го раствора глюконата кальция, что составит 146 мг элементарного кальция ($60 \times 0,27 = 16,2$ мл). Максимально допустимой дозой (у пациентов весом более 70 кг) является 20 мл 10%-го раствора глюконата кальция.

Для уменьшения выраженности побочных эффектов (ощущение жара, снижение артериального давления, аритмия, обморок, остановка сердца) необходимо медленное, как минимум

Таблица 2

Этапы проведения пробы на стимуляцию сывороточного кальцитонина кальцием

Table 2

Stages of the test for stimulation of serum calcitonin with calcium

Этапы	Методика проведения пробы
1	Клинический осмотр (в анамнезе отсутствует гиперкальциемия, исключен прием сердечных гликозидов)
2	Определяют массу тела пациента
3	Расчет дозы 10%-го глюконата кальция 1 мл на кг массы тела, не более 20 мл (при 70 кг и более)
4	Внутривенное введение в течении 2 мин.
5	Забор крови до начала инфузии, через 2 мин. и 5 мин. после полного завершения инфузии
6	Пробирки с кровью необходимо сразу поместить в лед, передать в лабораторию для определения показателей

в течение 30 сек., введение препарата, при этом пациент должен находиться в горизонтальном положении. Противопоказаниями к проведению пробы являются гиперкальциемия и одновременный прием сердечных гликозидов.

Протокол проведения пробы включает забор крови до введения глюконата кальция, а также через 2 и 5 минут после введения препарата. Дополнительное исследование уровня кальцитонина на 15-й минуте преимуществ не показало. Пробирки с кровью необходимо сразу поместить в лед, так как при комнатной температуре кальцитонин распадается.

В МГКОЦ проба на стимуляцию сывороточного кальцитонина проводилась у пациентов:

- с МРЩЖ при неопределенном значении уровня сывороточного кальцитонина;
- носителей патологических мутаций в протоонкогене RET для решения вопроса о превентивной тиреоидэктомии;
- с узловым зобом и повышенным уровнем кальцитонина.

У пациентов, прооперированных по поводу МРЩЖ, проведение стимуляционной пробы целесообразно для исключения риска рецидива заболевания. Если динамическое наблюдение выявило незначительно повышенный уровень сывороточного кальцитонина или постепенное его нарастание, проведение пробы позволит исключить данные опасения или послужит обоснованием для более глубоких инструментальных исследований.

Приведенные ниже клинические случаи демонстрируют наиболее часто встречающиеся ситуации.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Л. прооперирован по поводу МРЩЖ в 2014 г. При контрольном УЗИ шеи выявлен регионарный лимфатический узел 7–5 мм, расположенный позади яремной вены в недопустимом для ТАБ месте. Уровень сывороточного кальцитонина увеличился за 2 года от 17 до 27 пг/мл. С учетом онкообеспокоенности пациента проведена проба на стимуляцию кальцитонина (рис. 1).

Увеличение уровня кальцитонина было несущественным. Подтверждена ремиссия заболевания, пациенту рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение и контрольное обследование через 6 мес.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Направление пациентов на превентивную тиреоидэктомию, несмотря на выявленные патологические мутации в RET-протоонкогене, определяющие риск развития МРЩЖ и синдрома множественной эндокринной неоплазии 2-го типа [5], сопряжены с некоторыми этическими трудностями. Так, при отсутствии опухолевой патологии ЩЖ для родителей пациентов могут

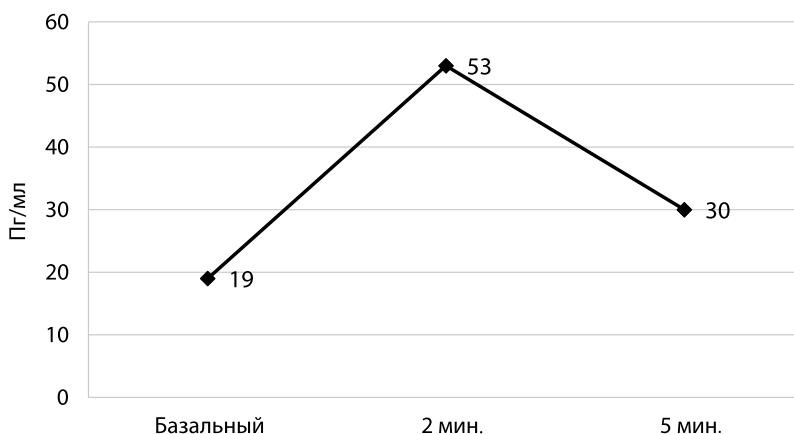


Рис. 1. Динамика стимулированного сывороточного кальцитонина у пациента Л. (клинический случай 1)

Fig. 1. Dynamics of stimulated serum calcitonin in patient L. (1 clinical case)

быть необходимы дополнительные к молекулярно-генетическому исследованию аргументы. Достаточно показательными являются результаты, полученные при проведении пробы на стимуляцию кальцитонина.

Пациентка С. 22 года, была приглашена на обследование, так как папа и бабушка болеют МРЩЖ и являются носителями патогенной мутации. В момент первого посещения у пациентки жалобы отсутствовали. Общее состояние было удовлетворительным, при осмотре и пальпации ЩЖ патологических изменений не выявлено. При УЗИ ЩЖ выявлен узловой зоб, объем ЩЖ 8,2 мл, узел 4–5–8 мм, определяемый как THIRADS 3, при ТАБ – коллоид, эритроциты – Bethesda 1. Несмотря на предложенное хирургическое лечение с учетом найденной RET-мутации в 13-м экзоне (С634W – высокий риск агрессивности заболевания), пациентка

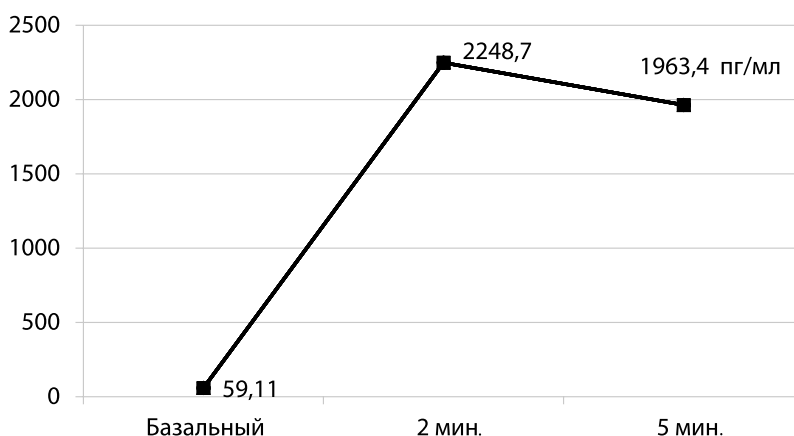


Рис. 2. Динамика стимулированного сывороточного кальцитонина у пациентки С. (клинический случай 2)

Fig. 2. Dynamics of stimulated serum calcitonin in patient C. (2 clinical case)

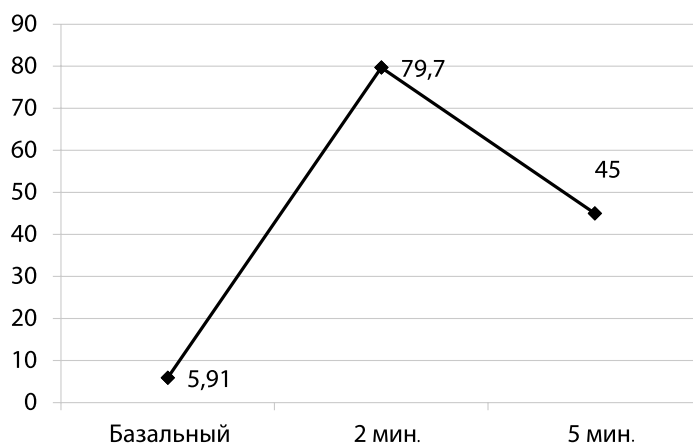


Рис. 3. Значения стимулированного сывороточного кальцитонина у пациентки Б. (клинический случай 3)

Fig. 3. Values of stimulated serum calcitonin in patient B. (3 clinical case)

сомневалась в необходимости операции. Проведена проба на стимуляцию уровня кальцитонина глюконатом кальция (15 мл 10%-го глюконата кальция внутривенно). Результаты пробы, представленные на рис. 2, продемонстрировали повышение уровня сывороточного кальцитонина на фоне стимуляции в 38 раз и достижение уровня 2249 пг/мл, что свидетельствовало о высокой вероятности наличия МРЩЖ и стало решающим для согласия пациентки на хирургическое лечение. Пациентка прооперирована, диагноз – «билатеральный медулярный рак рТ1амN0M0».

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка Б. наблюдалась по поводу узлового зоба с 2001 г. Направлена из Могилевского областного лечебно-диагностического центра с учетом повышенного уровня кальцитонина (10 пг/мл при норме 5,0) и с цитологическими препаратами для пересмотра после проведенной ТАБ образования ЩЖ. Пациентке сделано УЗИ ЩЖ, объем ЩЖ 14,2 мл отмечены гипоехогенные узлы 4–7 мм и 5–3 мм – THIRADS 3, проведена повторная ТАБ, цитологически – узловой зоб, Bethesda 2. Проведена проба на стимуляцию кальцитонина (14,5 мл 10%-го глюконата кальция внутривенно), отмечено незначительное увеличение уровня кальцитонина, что делает МРЩЖ маловероятным (рис. 3).

Пациентка продолжает динамическое наблюдение, через 6 и 12 мес. клинические и УЗИ-характеристики без изменений, уровень кальцитонина 4,0 пг/мл.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4

Согласно литературным данным, незначительное повышение сывороточного кальцитонина встречается при папиллярном раке ЩЖ. Именно этот факт послужил направлением следующей пациентки для проведения пробы на стимуляцию кальцитонина. Пациентка Б1 наблюдалась по поводу узлового образования ЩЖ с 2012 г. Из анамнеза: племянник прооперирован в детском возрасте по поводу радиойодиндуцированного папиллярного рака ЩЖ. При УЗИ у пациентки выявлена узловая патология ЩЖ, объем ЩЖ 7,6 мл, размеры узлового образования 7–6 мм, характеристика по УЗИ THIRADS 4a – узел, подозрительный

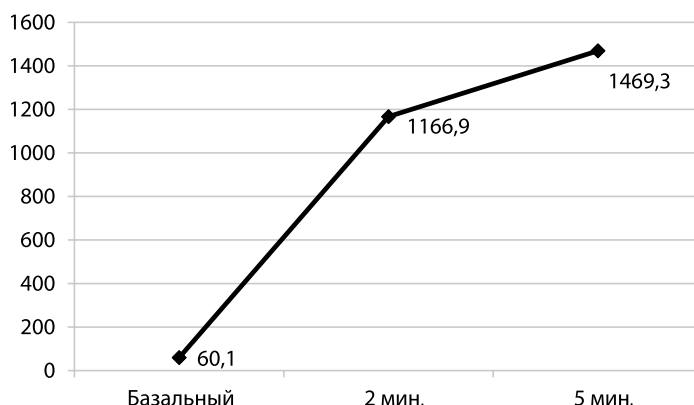


Рис. 4. Значения стимулированного сывороточного кальцитонина у пациентки B1 (клинический случай 4)

Fig. 4. Values of stimulated serum calcitonin in patient B1 (4 clinical case)

на злокачественный, при 4-кратной ТАБ (у специалистов с высоким уровнем информативности ТАБ ЩЖ) цитологический ответ – узловой зоб, Bethesda 2. Базальный уровень кальцитонина 30 пг/мл. Результаты пробы (18 мл 10%-го глюконата кальция) отражены на рис. 4 и свидетельствуют о повышении уровня кальцитонина на фоне стимуляции в 24,5 раза, что может свидетельствовать о наличии МРЩЖ.

Пациентка была направлена на хирургическое лечение, при срочном гистологическом исследовании – аденома щитовидной железы, при окончательном варианте – медуллярный рак рТ1N0M0. Уровень кальцитонина после операции 2,0 пг/мл.

Данный случай демонстрирует превосходство метода стимулированного кальцитонина перед другими методами диагностики в случае микрокарциномы, но, несмотря на более агрессивное течение МРЩЖ, по сравнению с дифференцированными карциномами, определяет благоприятный прогноз.

Однако при планировании пробы и анализе ее результатов следует соблюдать ряд следующих условий:

- исследование сывороточного базального и стимулированного кальцитонина не должно проводиться при отсутствии узлового зоба, за исключением пациентов с выявленными мутациями в протоонкогене RET;
- при незначительном повышении базального кальцитонина (в диапазоне от 10 до 60 пг/мл) показано проведение стимуляционных проб;
- в каждом случае необходимо исключить другие причины повышения кальцитонина;
- повышение уровня как базального, так и стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл крайне подозрительно в отношении МРЩЖ;
- повышение уровня стимулированного кальцитонина до величин менее 60 пг/мл следует рассматривать как физиологический ответ;
- повышение уровня стимулированного кальцитонина от 60 до 100 пг/мл требует динамического наблюдения – проведения повторной пробы через 6–12 месяцев;
- особое внимание следует уделять кратности повышения уровня кальцитонина в ходе стимуляционных тестов, при МРЩЖ она составляет более 3–4 раз.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение и проведение пробы на стимуляцию уровня сывороточного кальцитонина глюконата кальция показало ее высокую эффективность:

- для дифференциальной диагностики узловой патологии ЩЖ (первичная диагностика МРЩЖ у пациентов с узловой патологией неопределенного потенциала злокачественности с учетом наследственного фактора и при повышенных уровнях кальцитонина);
- для верификации прогрессирования опухолевого процесса у пациентов с МРЩЖ (выявление раннего биохимического рецидива). Данный метод может подтвердить стойкую ремиссию заболевания.

Несмотря на высокую эффективность метода, следует отметить его низкую экономическую составляющую, так как выполнение данного теста не требует дорогостоящих затрат и для стимуляции кальцитонина используется 10%-й раствор глюконата кальция.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kloos R.T., Eng C., Evans D.B. et al. (2009) Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, vol. 19, pp. 565–612.
2. Kondratovich V.A., Zhukovets A.G., Leonova T.A. (2020) Epidemiological features of medullary thyroid cancer in Belarus. *Oncological Journal*, vol. 14, no 2–3, pp. 19–25.
3. Kim S.H., Kim B.S., Jung S.L. et al. (2009) Ultrasonographic Findings of Medullary Thyroid Carcinoma: a Comparison with Papillary Thyroid Carcinoma. *Korean J Radiol*, vol. 10(2), pp. 101–105. doi: 10.3348/kjr.2009.10.2.101.
4. Cibas E.S., Ali S.Z. (2017) The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*, vol. 27, no 11, pp. 1341–1346.
5. Wells S.A.Jr., Asa S.L., Dralle H. et al. (2015) Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, vol. 25, pp. 567–610.
6. Hahm J.R., Lee M.S., Min Y.K. et al. (2001) Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid*, vol. 11, pp. 73–80. doi: 10.1089/10507250150500694.
7. Elisei R., Romei C. (2013) Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: European comments to the guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Research*, vol. 6 (Suppl 1): S2. doi: 10.1186/1756-6614-6-S1-S2
8. Chambon G., Alovisetti C., Idoux-Louche C. et al. (2011) The use of preoperative routine measurement of basal serum thyrocalcitonin in candidates for thyroidectomy due to nodular thyroid disorders: results from 2733 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 96, pp. 75–81.
9. Pacini F., Fontanelli M., Fugazzola L. et al. (1994) Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 78, no 4, pp. 826–829. doi: 10.1210/jcem.78.4.8157706.
10. Cheung K., Roman S.A., Wang T.S. et al. (2008) Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 93, no 6, pp. 2173–2180. doi: 10.1210/jc.2007–2496.
11. Doyle P., Düren C., Nerlich K. et al. (2009) Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high-dose calcium versus pentagastrin in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 94, no 8, pp. 2970–2974. doi: 10.1210/jc.2008–2403.
12. Colombo C., Verga U., Mian C., et al. (2012) Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 97, pp. 905–913. doi: 10.1210/jc.2011–2033.