

сорных) клеток (ОКТ8⁺). Процент К-клеток повышался после инъекций ИЛ-2 только у одного из трех больных.

Исследование маркеров предшественников Т-клеток (ИКО-20, ИКО-40) показало, что после их подъема после первой инъекции наступает истощение, которое усиливается при каждой последующей инъекции. Через 1 нед после начала лечения происходит истощение в крови Т-лимфоцитов. По-видимому, они оседают в лимфоидных органах. В крови отсутствуют предшественники Т-лимфоцитов. Целесообразно увеличить интервал между введением ИЛ-2, для того чтобы не вызывать быстрого истощения циркулирующих Т-лимфоцитов.

Через 3—4 дня после инъекции ИЛ-2 целесообразно вводить Т-активин для активации предшественников.

Культивирование моноклеарных клеток (МНК) периферической крови больных раком почки, с меланомой и доноров в присутствии в среде 1 тыс. ед/мл РИЛ-2 приводит к генерации ЛАК-клеток, цитотоксичность которых достигает максимума через 48 ч после стимуляции и достоверно не различается в группах больных и доноров против панели опухолевых клеток-мишеней Мел-1, Hela и Molt 4 ($p > 0,01$). Высокий уровень активности ЛАК доноров сохраняется через 72 ч культивирования, в то время как у больных меланомой происходит снижение цитотоксичности.

Оценка количества ЛАК-клеток, полученных после культивирования в роллерных бутылках в течение 48 ч, показала, что выход стимулированных РИЛ-2 лимфоцитов составляет $59,2 \pm 2,9$ % от исходного. Эти данные соответствуют результатам Muul и соавт. [3], которые получали $64,9 \pm 5,0$ % клеток через 72—96 ч культивирования в аналогичных условиях при использовании РИЛ-2 фирмы «Cetus» со специфической активностью $3—4 \times 10^6$ /мг.

Курс ЛАК-терапии состоял из циклов, включающих 3 цитофереза (понедельник — вторник — среда) и 3 последующих введения активированных клеток и 75 тыс. ед РИЛ-2 (среда — четверг — пятница). Периодичность циклов определялась субъективным и клиническим состоянием больного. Проведение курса сопровождалось оценкой цитотоксической активности ЛАК и МНК периферической крови больного против панели перевиваемых опухолевых клеток-мишеней. Полученные данные свидетельствуют о высокой способности генерировать ЛАК у всех наблюдаемых больных. Результаты оценки активности МНК не позволяют сделать общего вывода, так как схемы лечения различались у отдельных больных продолжительностью интервалов между циклами и их количеством. Однако у всех больных отмечались изменения уровня цитотоксичности МНК в курсе иммунотерапии, связанные, по-видимому, как с иммуномодулирующим воздействием ЛАК и РИЛ-2, так и с количественными изменениями клеточного состава периферической крови.

Выводы. 1. Рекомбинантный интерлейкин-2 рижского производства требует дальнейшего экспериментального и клинического изучения.

2. При струйном введении доза 600 тыс. МЕ и выше дает неприемлемый уровень токсичности

с грубыми нарушениями функций сердечно-сосудистой системы, печени, почек, органов кроветворения и иммуносистемы.

3. Стабильный клинический эффект от применения одного интерлейкина-2 рижского производства не был получен.

4. Инфузионное введение РИЛ-2, по предварительным данным, допустимо в дозах не выше 600 тыс. МЕ/сут.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosenberg S. A., Lotze M. T., Muul L. M. et al. // New Eng. J. Med.— 1987.— Vol. 316, N 15.— P. 889—897.
2. Böyum A. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.— 1968.— Vol. 97.— P. 77.
3. Muul L. M., Nason-Burchenal K., Cartes C. S. et al. // J. Immunol. Meth.— 1987.— Vol. 101.— P. 171—181.

Поступила 18.12.89

FIRST EXPERIENCE OF USING SOVIET MADE RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 (RIL-2)

N. N. Trapeznikov, V. V. Yavorskiy, A. B. Syркин, V. L. Kassyl, S. Yu. Bykovskaya, L. N. Buachidze, L. V. Demidov, Z. G. Kadagidze, E. A. Cheremushkin, E. V. Saveljeva, N. I. Perevodchikova, V. A. Gorbunova, L. S. Bassalyk, E. A. Solovjeva, V. G. Kondratjev, O. M. Dronova, T. A. Kupriyanova, Z. V. Pavlova

17 patients have been taken into this study. 15 of them had disseminated malignant melanoma. 1 had advanced colon cancer and another one multiple metastases of renal cancer in distant lymph nodes. 15 patients with malignant melanoma have been divided into three subgroups according to treatment: 1) 3 patients received high dose of RIL-2 (6×10^5 — $1,2 \times 10^6$ units) i. v. bolus injections twice a day $\times$ 3—5 days. After two days rest lymphokine-activated killer cells (LAK) have been prepared and given within 3 days. This regimen was highly toxic, whereas effect of treatment wasn't sufficient. 1 patient had partial remission (PR) lasted 2 weeks only. 2) 7 patients received low doses of RIL-2 ($7,5 \times 10^4$ units) with LAK cells concomitantly. Toxicity of this LAK-therapy was from moderate to severe. 2 PRs have been achieved. 3) 5 patients received RIL-2 at doses of $3,5$ — 6×10^5 units by means of 5 days infusion. Toxicity was mild but partial remission was only seen in one case. This study made it possible to determine patients tolerance to RIL-2. Bolus injections of 6×10^5 — $1,2 \times 10^6$ units of RIL-2 were highly toxic, whereas $3,5 \times 10^5$ — 6×10^5 units of RIL-2 given in infusion have been well tolerated.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1990

УДК 616-006.34.04-085.28

Н. И. Переводчикова, Л. А. Еремина, В. А. Горбунова, А. Т. Амирасланов, Л. В. Манзюк, П. А. Синоков, Е. Е. Ковалевский, А. Н. Феденко, А. С. Сингин, Л. К. Молдованова

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМЫ

НИИ клинической онкологии

Остеогенная саркома является основной нозологической формой в ряду первичных злокачественных опухолей скелета. Заболевание характеризуется крайне агрессивным течением и быстрым гематогенным метастазированием в легкие. Частота последнего достигает 80—95 %, а средние сроки диссеминации не превышают 8—12 мес. Короткий интервал между лечением первичной опухоли и появлением признаков генерализации предполагает наличие субклинических метастазов уже при первых симптомах заболевания. Множественная реализация последних в легких и отсутствие

эффекта от проводимой терапии являлись преимущественной причиной смерти больных [1, 2, 6, 11].

Поэтому одной из ведущих задач в терапии указанного новообразования является лечение как субклинических, так и реально определяемых метастазов. Несмотря на то что с появлением активных в отношении остеогенной саркомы химиотерапевтических агентов (адриамицин, метотрексат в высоких дозах с лейковорином и производные платины) наметились определенные положительные тенденции, эта проблема в костной онкологии остается весьма актуальной [4, 8, 9, 10, 12].

Результаты исследований ВОНЦ АМН СССР, начиная с 1974 г., показали значение химиотерапии адриамицином и цисплатином при лечении остеогенной саркомы [3, 4].

Большинство схем современной интенсивной адъювантной и неоадъювантной химиотерапии, применяемой за рубежом, включает использование высоких доз метотрексата [8, 9, 10, 12]. В отечественной литературе эта проблема не получила еще достаточного отражения, и поэтому мы сочли возможным представить опыт ВОНЦ АМН СССР по данному вопросу.

Изучение эффективности химиотерапии высокими дозами метотрексата с лейковорином начато в ВОНЦ АМН СССР с 1986 г. Первоначально с этой целью использовались препараты производства фирмы «EBEWE» (Австрия) (для удобства применения препарат выпускается в ампулах по 1000 мг и флаконах по 5000 мг в виде готового к использованию раствора), а затем и метотрексат с лейковорином отечественного производства.

Лечение проведено 41 больному в возрасте от 11 до 46 лет, женщин было 22, мужчин — 19.

В 1-й группе (7 наблюдений) химиотерапия проводилась в предоперационном периоде больным с неудаленной первичной опухолью. У 4 больных процесс локализовался в проксимальном отделе большеберцовой кости, у 2 — в бедренной кости и у 1 — в проксимальном отделе плечевой кости. Этим больным метотрексат вводился в разовых дозах 8—12 г/м² с интервалом 2—3 нед. Курсовая доза препарата составляла 20—60 г (5 больных получили по 2 курса, 2 — по 3 курса). Через 3—4 нед после завершения химиотерапии их оперировали. Только в 2 случаях удалось выполнить сохранные операции в объеме широкой резекции пораженного отдела кости, остальным больным из-за обширного местного распространения процесса мы были вынуждены выполнить ампутацию.

Для оценки эффективности предоперационной химиотерапии, кроме клинических и рентгенологических данных, использовались морфологические критерии посттерапевтических изменений в первичной опухоли, напоминающие схему А. G. Nuvos [5]. Последнюю можно представить следующим образом: I степень — незначительное или полное отсутствие эффекта; II степень — около 50 % ткани опухоли некротизировано; III степень — более 90 % опухоли некротизировано, встречаются лишь небольшие фокусы жизнеспособной опухолевой ткани; IV степень — отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани. Предоперационное лечение считается эффективным, если повреждение опухоли превышает 90 % (III степень), в таких случаях адъювантная химиотерапия продолжается с использованием высоких доз мето-

трексата, в альтернативной ситуации послеоперационное лекарственное лечение проводилось адриамицином или адриамицином в комбинации с платидиамом.

Вторую группу наблюдений составили 34 больных с метастазами в легкие, возникшими в 31 случае после радикального удаления первичной опухоли на фоне адъювантной химиотерапии с использованием антрациклинов или производных платины, и в 3 наблюдениях — при отсутствии какой-либо цитостатической терапии генерализация процесса была зафиксирована сразу же после операции. Метастатическое поражение легких у 25 больных носило множественный характер, в 9 случаях — «единичный», т. е. количество метастазов колебалось от 1 до 5.

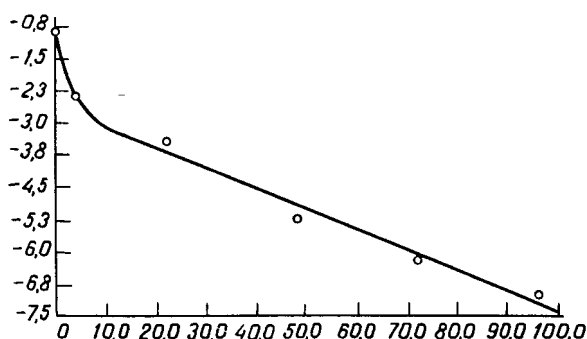
Препарат фирмы «EBEWE» вводился в разовых дозах от 2,5 до 8 г/м² с интервалом 2—3 нед, суммарные дозы составили 5—20 г. Общее количество курсов химиотерапии зависело от ее эффективности: так, 1 введение препарата получили 10 больных, 2 введения — 8, 3 введения — 1 больной. Отечественный препарат применяли в меньших разовых дозах — от 300 мг/м² до 3,5 г/м². Курс лечения состоял обычно из 2 введений препарата с интервалом в 7 дней. По 1 курсу лечения получили 16 больных, по 2 курса — 7, по 3 — 1.

Метотрексат, разведенный в 800 мл 5 % раствора глюкозы, вводился в виде 3—4-часовой внутривенной инфузии. В качестве предупредительных мер для уменьшения почечной токсичности использовалась методика гипергидратации и ощелачивания для поддержания pH мочи на уровне 7,4 и выше.

Концентрация препарата в сыворотке крови контролировалась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Условия хроматографии: хроматограф SP 8700 фирмы «Spectra Physics» (США), хроматографические колонки Zorbax PSM-60, Zorbax PSM-1000, Zorbax-C-8 фирмы «Dipont» (США), соединенные последовательно; подвижная фаза — 100 % H₂O; скорость потока — 1 мл/мин; УФ-детектор SP 4100, длина волны — 305 нм; время удерживания метотрексата — RT=13,5(±0,5) мин, метаболита 7-гидроксиметотрексата — 14,5(±0,5) мин; предел обнаружения — 0,0008(±0,0002) мг/мл сыворотки крови.

Для получения фармакокинетической кривой пробы крови брали из вены в интервале времени 5 мин, 4, 24, 48, 72 и 96 ч после инфузии и проводили количественное определение метотрексата в сыворотке указанным выше методом ВЭЖХ. Фармакокинетический анализ проводился по разработанной нами программе «PHARMA» с применением персонального компьютера IBM PC XT. На рисунке представлены результаты аппроксимации большой 3., которой было введено 10 г метотрексата, и рассчитаны фармакокинетические параметры.

Из рисунка видно: число экспонент = 2; коэффициент (1) = 0,06776; коэффициент (2) = 0,34850; показатель степени (1) = -0,4679; показатель степени (2) = -0,56955. Сумма квадратичных отклонений = 0,00004. Доза = 10 000 мг. Доза, экстретированная с мочой (Dex, u), = 7000 мг. Модель: двухкомпонентная. Фармакокинетические параметры: начальная концентрация быстрой фазы



Фармакокинетическая кривая метотрексата больной 3.

(A1)=0,34850; начальная концентрация медленной фазы (A2)=0,06776; константа распределения (α)=0,56955; константа выведения (β)=0,04679; константа элиминации (K_{el})=0,20207; полупериод распределения ($T_{1/2\alpha}$)=1,21674; полупериод выведения ($T_{1/2\beta}$)=14,81071; общий клиренс (CIT)=4854,49700; почечный клиренс (CIR)=3398,14800; внепочечный клиренс (Cler)=1456,34900; площадь под фармакокинетической кривой (AUC)=2,05995.

Фармакокинетическая кривая хорошо описывается биэкспоненциальным уравнением вида:

$$C(t) = 0,3485 \cdot e^{-0,570t} + 0,0677 \cdot e^{-0,0468t}$$

Периоды биологического полувыведения, соответствующие быстрой α -фазе, — 1,22 ч, медленной β -фазе — 14,81 ч, площадь под фармакокинетической кривой AUC=2,06 мг/мл·ч. Метотрексат быстро выводится из организма. Почечный клиренс равен 3398 мл/мин. Концентрация метотрексата в сыворотке крови быстро снижается: через 5 мин после инфузии она равнялась 0,4 мг/мл, через 24 ч — 0,03 мг/мл, т. е. снизилась примерно в 13 раз. Уменьшение концентрации метотрексата в интервале времени 5 мин — 24 ч в 10 раз и снижение ее до уровня 0,01—0,03 мг/мл принято за норму. В случаях, когда концентрация метотрексата была выше, вводили дополнительно лейковорин с целью ускоренного выведения метотрексата из организма и соответственно снижения общей токсичности.

Аналогичные подробные фармакокинетические исследования были проведены у всех больных с применением различных доз метотрексата. Анализ фармакокинетических параметров показывает индивидуальность поведения фармакокинетических кривых у различных больных, что, по-видимому, обусловлено как индивидуальной особенностью каждого больного, так и степенью выраженности опухолевого процесса. Максимальные колебания периода биологического полувыведения, соответствующего α -фазе, от 1 до 5,6 ч, β -фазе — от 5,3 до 20,2 ч. Это обстоятельство является главным и должно обязательно учитываться при лечении высокими дозами метотрексата, что обуславливает необходимость проведения фармакокинетических исследований при химиотерапии высокими дозами препарата.

В качестве антидота использовался кальций фолиат (лейковорин), который применялся в разовой дозе от 3 до 30 мг внутримышечно или перорально. Введение лейковорина начиналось через 6—17 ч после окончания инфузии метотрек-

сата и проводилось каждые 6 ч. Большинство больных получили 10 доз, но в некоторых случаях в зависимости от концентрации метотрексата в сыворотке крови разовая доза препарата или количество его введений могли изменяться.

При оценке непосредственных результатов предоперационной химиотерапии больных с неудаленной первичной опухолью можно отметить, что клинические проявления эффекта, выражающиеся в исчезновении болей в проекции опухоли сразу же после 1-го курса химиотерапии, были отмечены у 3 больных. Изменений размеров опухоли, контролируемых при помощи компьютерной томографии, не было зарегистрировано ни в одном случае. Рентгенологическая картина опухолевого поражения в 2 наблюдениях показала некоторое нарастание признаков репарации, особенно во внескостном компоненте, что было косвенно расценено как проявление эффекта. Однако последующее гистологическое исследование удаленной опухоли позволило выявить III степень ее регрессии только у 1 из этих больных.

Отдаленные результаты химиотерапии в этой группе анализировались по результатам лечения 6 больных, поскольку у 1 больного с неудаленной первичной опухолью к моменту начала лечения уже имелись множественные метастазы в легких. У 3 больных продолжительность безметастатического периода составила 2, 3, и 12 мес соответственно, остальные наблюдаются в сроки 16+, 36+ и 48+ мес без каких-либо проявлений признаков опухолевого процесса. Рецидив после сохраненных операций в объеме широкой сегментарной резекции пораженного отдела кости был отмечен через 16 мес у 1 больного.

Результаты лечения метастазов остеогенной саркомы в легкие могли быть оценены у всех 34 больных. Объективный эффект был достигнут у 7 (20,6 %) больных, в том числе полные регрессии у 3 (8,8 %), частичные регрессии более 50 % у 2 (5,8 %) и частичные регрессии менее 50 % у 2 (5,8 %). При этом не было отмечено взаимосвязи между дозой препарата и эффективностью лечения. Так, в 2 наблюдениях полная регрессия метастазов определялась после введения 4 г метотрексата. В то же время аналогичный эффект был отмечен и у больного после 2 курсов лечения при суммарной дозе препарата 1,2 г. В большей степени успех химиотерапии зависел от степени выраженности диссеминации опухолевого процесса. Во всех случаях полные эффекты были достигнуты у больных с «единичными» метастазами в легких.

Токсические проявления химиотерапии при использовании высоких доз метотрексата, которые могли быть проанализированы у всех, характеризовались умеренностью и заключались в следующем: тошнота у 14 (34,1 %) больных, рвота — у 6 (14,6 %), гипертермия — у 11 (26,8 %), гингивит (стоматит) — у 10 (24,4 %), головная боль — у 9 (21,9 %), повышение уровня трансаминаз — у 16 (39 %), снижение уровня лейкоцитов до 2500 в 1 мл³ и ниже — у 1 (2,9 %) и анемия — у 8 (19,5 %) больных. Таким образом, наиболее частым осложнением было повышение уровня трансаминаз, которое во всех случаях носило обратимый характер, а указанные проявления токсичности, как правило, исчезали через 5—7 дней после окончания лечения. Такое осложне-

ние, как гингивит, характеризовалось незначительными клиническими проявлениями — типичного стоматита не было зафиксировано ни в одном случае. Признаки угнетения кроветворения были минимальными.

Представленные данные отражают первый и не-большой опыт ВОНЦ АМН СССР по применению высоких доз метотрексата с лейковорином у больных локализованной и генерализованной формами остеогенной саркомы. Поэтому не следует их сравнивать с уже имеющимися зарубежными публикациями.

Эффективность химиотерапии метастатической остеогенной саркомы в работах N. Jaffe [6] и G. Rosen [11] значительно выше — до 54 %, возможно потому, что они применяли метотрексат у ряда больных в комплексе с другими цитостатиками, и в частности с адриамицином.

Главное, что показало клиническое изучение метотрексата в высоких дозах, — это то, что при обязательном строгом соблюдении методики лечения с использованием лейковорина и под фармакокинетическим контролем за содержанием метотрексата в сыворотке крови препарат хорошо переносится больными в диапазоне доз, необходимых для достижения терапевтического эффекта, т. е. от 8 до 12 г/м². Это открывает перспективы улучшения отечественных результатов лечения больных остеогенной саркомой, так как, с одной стороны, расширяет арсенал лекарственных препаратов, необходимых для лечения метастазов, а с другой стороны, позволяет корректировать схемы лечения локализованных форм заболевания на основе чувствительности первичной опухоли к предоперационной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кныш И. Т. // Ортопед. травматол. — 1984. — № 11. — С. 46—49.
2. Трапезников Н. Н., Еремина Л. А., Амирасланов А. Т. и др. // Вопр. онкол. — 1982. — № 5. — С. 57—66.
3. Трапезников Н. Н., Горбунова В. А., Еремина Л. А. и др. // Вопр. онкол. — 1987. — № 7. — С. 65—74.
4. Трапезников Н. Н., Еремина Л. А., Амирасланов А. Т. и др. // Тер. арх. — 1988. — № 9. — С. 132—136.
5. Huvo A. G. Limb Salvage in Musculoskeletal Oncology. Ed. by W. F. Enneking, 1987.
6. Jaffe N. // Cancer. — 1972. — Vol. 30. — P. 1627—1631.
7. Jaffe N., Frei E., Watts H. et al. // Cancer Treat. Rep. — 1978. — Vol. 62. — P. 259—264.
8. Jaffe N., Murray J., Ayala A. et al. // Limb Salvage in Musculoskeletal Oncology. / Ed. W. F. Enneking. — 1987.
9. Link M. P., Shuster J. J., Goorin A. M. et al. Recent Concepts in Sarcoma Treatment. / Ed. by J. R. Ryan, L. O. Baker. — 1988.
10. Picci P., Bacci G., Capanna R. et al. // Recent Concepts in Sarcoma Treatment. / Ed. by J. R. Ryan, L. O. Baker. — 1988.
11. Rosen G., Tefft M., Martinez A. et al. // Cancer. — 1975. — Vol. 35. — P. 622—630.
12. Rosen G. Limb Salvage in Musculoskeletal Oncology. / Ed. by W. F. Enneking. — 1987.

Поступила 4.01.90

METHOTREXATE HIGHER DOSES IN OSTEOSARCOMA TREATMENT

N. I. Perevodchikova, L. A. Yeremina, V. A. Gorbunova, A. T. Amiraslanov, L. V. Manzyuk, P. A. Sinyukov, E. E. Kovalevskiy, A. N. Fedenko, A. S. Singin, L. K. Moldovanova

The preliminary results of MTX higher doses with leukovorine rescue in 41 osteosarcoma patients treatment are discussed. Preoperative chemotherapy in 7 local osteosarcoma pa-

tients resulted in significant primary tumour regression in 1 case. The metastasis-free survival in this group was 2, 3, 12, 16+, 36+, 48+ months respectively. The objective response in metastases treatment was achieved in 7 (20,6 %) patients, including CR in 3 patients (8,8 %). Chemotherapy side-effects were moderate. The most frequent were: transaminase increased rate (39,0 %), pausea (34,1 %), hyperthermia (26,8 %), gingivitis (24,4 %), headache (21,9 %).

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1990

УДК 616.441-006.6-089-036.65

А. И. Пачес, Р. М. Пропп, В. В. Шенталь, В. Л. Любаев, Б. М. Анохин

ПРОБЛЕМА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

НИИ клинической онкологии

Рак щитовидной железы перестал быть редкой патологией, и больным, страдающим этим заболеванием, оказывают помощь различные лечебные учреждения. Поэтому в специализированных онкологических учреждениях возросла группа больных после неадекватных первичных операций, выполненных в общехирургических и эндокринологических стационарах. Так, в отделении опухолей головы и шеи ВОНЦ АМН СССР проведено лечение свыше 1 тыс. больных различными формами рака щитовидной железы, из них 304 — после неадекватных операций (90,8 % оперированы в общехирургических и 9,2 % — в онкологических отделениях), 60 — с рецидивом рака. При изучении причин, приводящих к повторным операциям при раке щитовидной железы, установлено, что ими являются неправильные тактика обследования и диагностика, следовательно, неадекватный объем оперативного лечения.

О трудностях дооперационной диагностики рака щитовидной железы свидетельствует то, что 67,4 % больных направлены на первую операцию с диагнозом узлового эутиреоидного зоба, 18,4 % — тиреотоксического зоба, 14,1 % — аденомы щитовидной железы. Анализ тактики оперативного лечения, осуществленного в неонкологических учреждениях, показал, что неадекватный объем операции имелся у 84,9 % пациентов. Установлено, что 44,1 % больных с неадекватными операциями и 43,3 % с рецидивами рака щитовидной железы поступили из различных хирургических учреждений Москвы. Подобные данные опубликованы в МНИОИ им. П. А. Герцена [1]. Почему же это происходит?

При наличии узла в щитовидной железе ведущим диагнозом у хирургов и эндокринологов является узловой зоб. По материалам отечественных исследователей, выявление рака при солитарных узлах в щитовидной железе составляет от 10 до 21,7 % [2], по материалам зарубежной печати — до 25 % [4, 7]. По нашим данным, рак в солитарном опухолевом узле имелся у 54,2 % больных (такой высокий процент объясняется спецификой онкологического института). По отношению к больным с солитарными узлами в щитовидной железе мы придерживаемся следующей диагностической тактики. Основное значение имеет цитологический метод. Пункция опухолевого узла в щитовидной железе тонкой иглой абсолютно безопасна, не вызывает осложнений и может быть выполнена в любом хирургическом отделении амбулаторно. Точность цитологического ис-