

*М.В. Фридман<sup>1</sup>, О.В. Красько<sup>2</sup>, С.В. Маньковская<sup>3</sup>, Н.Н. Савва<sup>4</sup>, Ю.Е. Демидчик<sup>1</sup>*

## УВЕЛИЧЕНИЕ ОБЪЕМА ВНЕОПУХОЛЕВОЙ ТИРЕОИДНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА: ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭТИМ ФЕНОМЕНОМ

<sup>1</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования,

<sup>2</sup> Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси,

<sup>3</sup> Институт физиологии НАН Беларуси,

<sup>4</sup> Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, Минск, Беларусь

**Сравнение внеопухолевого объема ткани щитовидной железы у детей и подростков, оперированных по поводу папиллярной карциномы, с референтными значениями, установленными для данной возрастной группы, показало, что у половины прооперированных пациентов этот объем превышал верхнюю границу половозрастной нормы. При многофакторной оценке превышение верхней границы нормы было ассоциировано с более юным возрастом (до 11 лет), проживанием на территориях с умеренным дефицитом йода, радиогенным анамнезом, наличием тиреоидита Хашимото, вариантом опухолевого роста и степенью развития внутриопухолевого фиброза.**

**Ключевые слова:** папиллярный рак щитовидной железы, объем внеопухолевой тиреоидной ткани, возраст

С 1990 по 2004 гг. уровень заболеваемости папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ) в возрастной группе до 19 лет в Республике Беларусь, особенно, южных ее регионах, был преимущественно связан с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС, когда радиоактивный йод поступал в организм детей с пищей и молоком. Канцерогенный эффект этого изотопа, как считается, опосредуется нестабильностью генома и другими проявлениями генетических повреждений, включая разрывы нитей ДНК [3]. Кроме того, на эпидемиологическую обстановку оказало влияние и проживание пациентов в регионах, эндемичных по зобу [13].

В настоящее время в отсутствие воздействия техногенного (радиогенного) фактора отмечается стабилизация показателей заболеваемости на уровне, превышающем, по меньшей мере, в три раза частоту рака щитовидной железы в других странах [5]. Чтобы объяснить этот эпидемиологический феномен требуется, по-видимому, переосмыслить причинно-следственные связи между расстройствами нейроэндокринной ре-

гуляции, функциональным состоянием организма (гипотиреоз), фоновой патологией (эндемический зоб, тиреоидит) и ПРЩЖ. В этой связи, в частности, представляет интерес сопоставление внеопухолевого объема ткани щитовидной железы у детей и подростков, оперированных по поводу папиллярной карциномы, с референтными значениями, установленными для данной половозрастной группы пациентов [14, 15].

В задачи исследования входило выяснение вопроса о связи между увеличением объема внеопухолевой ткани (ОВТ) щитовидной железы и проживанием детей и подростков в регионах Республики Беларусь, различных по выраженности зобной эндемии. Кроме того, исследовалось, имеется ли ассоциация между изменением ОВТ и вариантами опухолевого роста и/или гистологического строения ПРЩЖ, а также наличием фоновой патологии.

### Материал и методика

В исследование было включено 463 пациента (172 мальчика, 291 девочка) в возрасте 6-15 лет, которым в период с 1986 по 2008 гг. в указанном возрастном промежутке проводилась тотальная тиреоидэктомия. При этом учитывались только наблюдения с монофокальным ростом ПРЩЖ. Информация о размерах долей щитовидной железы (ЩЖ) была получена из архивных биопсийных карт. Как правило, операционный материал доставлялся в лабораторию в нефиксированном виде по завершении хирургического лечения; сразу же проводилось его макроописание и измерение опухолевых узлов, долей и перешейка в трех проекциях — вертикальной, горизонтальной и сагитальной, что соответствовало длине, ширине и толщине объектов. Для реконструкции общего объема произведение трех полученных величин умножалась на коэффициент 0,479 [7]. Вычислялся объем опухолевого узла, а затем определялся ОВТ как разность между общим объемом и объемом опухолевого узла.

Для разбиения пациентов на две группы (одной, где имелось превышение верхней границы референтной половозрастной нормы, и другой, где значение объема находилось в рамках нормативных показателей) использовался верхний порог нормы объема ЩЖ (P97\*), рассчитанный по данным ультразвукового исследования [15]. С этим пре-

\* т.е. те наибольшие значения, которые выявляются лишь у 3% популяции

Таблица 2

**Количество пациентов, объем внеопухолевой ткани у которых превышает возрастную норму**

Возраст, годы	Количество пациентов, n	Количество пациентов, ОВТ у которых превышает P97, n (%)	95% ДИ
6	8	3 (38)	9÷76
7	9	6 (67)	30÷93
8	20	13 (65)	41÷85
9	24	16 (67)	45÷84
10	32	17 (53)	35÷71
11	49	28 (57)	42÷71
12	63	32 (51)	38÷64
13	67	31 (46)	34÷59
14	92	42 (46)	35÷56
15	99	50 (51)	40÷61
Итого	463	238 (51)	47÷56

дельно допустимым значением и сравнивался ОВТ. Группы пациентов анализировались по эпидемиологическим и морфологическим показателям. Бивариантный анализ осуществлялся с применением критериев  $\chi^2$  и Фишера, мультивариантный — с использованием логистической регрессии. Результаты сравнения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистические вычисления выполнены в пакете R (версия R 2.15.0). В тексте и табличном материале приведены следующие обозначения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов,  $\beta$  — коэффициент регрессии,  $p$  — уровень значимости.

Для верификации разработанного подхода к анализу ОВТ использовались данные 207 пациентов, у которых наряду с анатомическим объемом ЩЖ был известен и ультразвуковой объем ЩЖ, измеренный в течение одного или двух месяцев до оперативного лечения (табл. 1). Достоверных различий в объеме, вычисленном по анатомическим размерам ЩЖ и данным УЗИ, получено не было ( $p=0,5763$ ). Кроме того, при сравнении классификаций по превышению P97 на основе ультразвукового ОВТ и анатомического ОВТ (критерий Мак-Нимара (McNemar)), каких-либо отличий выявить также не удалось ( $p=0,8955$ ). Это дало возможность рассматривать результаты измерения обоими методами в качестве, по сути, совпадающих.

Таблица 1

**Объем внеопухолевой тиреоидной ткани по данным анатомических измерений и ультразвуковой биометрии в разных возрастных группах**

Возраст, Годы	Количество пациентов, n	Объем внеопухолевой тиреоидной ткани, Me (min — max); см3	
		При анатомическом измерении	При ультразвуковой биометрии
6	3	2,70 (2,21 — 2,96)	1,91 (1,57 — 6,50)
7	3	5,41 (2,04 — 18,32)	5,57 (3,98 — 6,07)
8	8	4,75 (2,16 — 20,12)	5,75 (2,12 — 8,92)
9	10	4,63 (1,62 — 12,42)	7,60 (4,04 — 11,28)
10	11	6,37 (0,96 — 24,55)	6,38 (3,12 — 15,01)
11	22	7,61 (2,62 — 26,44)	9,92 (3,67 — 21,36)
12	28	7,38 (1,58 — 45,98)	7,76 (1,61 — 32,25)
13	29	8,92 (2,51 — 38,08)	8,40 (3,93 — 27,51)
14	40	10,05 (4,74 — 43,11)	9,33 (4,33 — 32,70)
15	53	11,11 (2,16 — 43,14)	10,80 (1,93 — 36,42)

**Результаты и обсуждение**

Пациенты, как отмечалось, были разделены на две группы: 225 пациентов, у которых ОВТ не превышал верхний предел нормы (группа 1), и 238 наблюдений, в которых ОВТ был выше P97 (группа 2). В группе 2 у 205 больных (86%) наблюдалось значительное (более 10%) превышение P97, что свидетельствует о выраженном отклонении реальной ОВТ от верхней границы половозрастной нормы. В табл. 2 представлены данные о превышении P97 у исследуемых пациентов в зависимости от возраста.

Определенный разброс показателей по возрастным группам объясняется, вероятно, незначительным количеством наблюдений ПРЩЖ среди детей 6-10 лет. В целом же, полученные данные свидетельствуют, что у каждого второго ребенка с папиллярной карциномой объем ЩЖ значительно превышает верхнюю границу половозрастной нормы.

Дополнительно в расчет принималось проживание резидентов на территориях со слабым (Гомель и Гомельская область) и умеренным дефицитом йода (остальные регионы республики) [4]. Вне зависимости от места жительства пациентов, у половины из них зафиксировано превышение ОВТ (табл. 3). Существенно, что среди больных ПРЩЖ из Гомельской и Могилевской областей отмечено одинаковое относительное количество детей, у которых ОВТ превышает нормативные показатели. В то же время, дефицит йода в Могилевской области определяется как умеренный, а в Гомельской области он выражен в слабой степени [4]. С другой стороны, в Гомельской области частота превышения ОВТ ниже, чем в Минске и Минской области ( $p= 0,017$ ).

Таблица 3

**Распределение пациентов с папиллярным раком щитовидной железы в зависимости от места жительства**

Регион (область)	Количество пациентов, n	Количество пациентов, ОВТ у которых превышает P97, n (%)
Брестская	108	60 (56)
Витебская	11	5 (45)
Гомельская	181	78 (43)
Гродненская	32	18 (56)

Минская	37	23 (62)
Могилевская	28	12 (43)
г. Минск	66	42 (64)
Итого	463	238 (51)

Отмечена связь между увеличенным ОВТ и фоновой патологией (в частности, аутоиммунным тиреодитом), возрастом пациентов (у детей до 11 лет разница между реальным и нормативным объемом более выражена, чем у больных старшего возраста), вариантом строения и степенью выраженности вторичных изменений в опухоли (табл. 4).

При многофакторном анализе определен ряд независимых признаков, ассоциированных с вероятностью повышенного ОВТ (табл. 5). К ним относятся: возраст (до 11 лет включительно), проживание на территориях с умеренным дефицитом йода, морфологические признаки тиреодита Хашимото, смешанный вариант строения ПРЩЖ, массивный склерогиалиноз центральных отделов опухолевого узла и начинающийся диффузно-склеротический рост карциномы. Следует отметить, что т.н. пост-Чернобыльские карциномы чаще обнаруживались в увеличенных по объему щитовидных железах.

Переходя к обсуждению, необходимо напомнить, что референтные значения объема ЩЖ в доступных источниках приводятся, как правило, для детей 6-12 лет [12] и только в единичных публикациях можно найти более широкий диапазон данных [1]. Контингент больных детского возраста, оперированных по поводу ПРЩЖ, нередко пытаются анализировать, исходя из различных возрастных критериев: до и после 9 лет [8], до и после 12 лет [10], до и после 10 лет [9]. Поскольку наиболее полные и авторитетные нормативы предлагает ВОЗ [14,15], то и мы, в соответствии с рекомендациями этой организации, для характеристики объема щитовидной железы у детей выбрали возрастную группу 6-15 лет.

Объем щитовидной железы — величина, зависящая от скорости и уровня потребления йода, чувствительности органов-мишеней к гормонам, нарушения связывающей функции транспортных белков, уменьшения продукции тироксина, скорости пролиферации тиреодов и других факторов. Темпы роста у девочек выше, чем у мальчиков, так как и половое созревание у первых начинается, в среднем, на два года раньше. Причем максимальное усиление секреции тиреоидных гормонов наблюдается в возрасте 11–12 лет. Кроме того, в возрастном интервале 5–9 лет, по некоторым данным, совершается перестройка гипофизарно-тиреоидных взаимоотношений,

закрывающаяся, в частности, в определенном снижении чувствительности ЩЖ к стимуляции тиреотропином [2]. Эти сведения, не исключено, надо учитывать при интерпретации основного результата проведенного исследования — у детей, оперированных по поводу ПРЩЖ в возрасте 6–11 лет, превышение объема органа над референтными значениями встречается гораздо чаще.

Отличия ОВТ в зависимости от области проживания можно было бы объяснить степенью йодной эндемии. Однако, проживание на территориях с недостатком йода не нашло значимого клиничко-морфологического отражения: отсутствуют доказательства зубной гипертрофии (гиперплазия долек не заметна, состояние коллоида и фолликулярных клеток вариабельно). Тем не менее, нельзя полностью исключить присутствие диффузного паренхиматозного эндемического зоба, обусловившего превышение ОВТ над нормативными значениями.

Возможно также, что в случае пост-чернобыльского ПРЩЖ можно вести речь о транзитном гипотиреозе (в рамках компенсаторно-приспособительной реакции), на что указывает ассоциация между радиогенным анамнезом и увеличенным ОВТ. На комбинацию двух факторов (захват радиоактивного йода и субклинический гипотиреоз по причине зоба и/или тиреоидита) обращают внимание и некоторые другие авторы при рассуждениях о патогенезе пост-чернобыльского ПРЩЖ [11, 13]. Напомним, что парадоксальные отношения между относительно низкой распространенностью зоба и высокой частотой ПРЩЖ были отмечены у жителей Гомельской области, но объяснений этому феномену так и не было представлено [6]. По собственным данным, только проживание в зонах умеренного дефицита йода (вне Гомельской области) могло оказать определенное влияние на повышение ОВТ.

Непросто объяснить наличие ассоциации между фиброзом опухоли и увеличенным ОВТ. Если эта особенность связана с длительностью существования опухолевого узла, который подвергся вторичным изменениям, логично предположить, что ОВТ мог увеличиваться за счет локальных изменений (комбинации иммунных реакций с накоплением псаммомных телец). С другой стороны, если большинство наблюдений массивного внутриопухолевого склероза приходится на детей младшего школьного возраста, у которых в максимальной степени повышен риск развития рака вследствие облучения радиоактивным йодом, то можно предположить, что упомянутая ассоциация формировалась на фоне радиогенного гипотиреоза. При этом узел карциномы мог увеличиваться в размерах достаточно бы-

Таблица 4

**Клинико-морфологическая характеристика папиллярного рака щитовидной железы**

Признак	Всего n=463 (%)	Группа 1 n=225 (%)	Группа 2 n=238 (%)	p
Возраст, лет <=11 >11	142 (30,7) 321 (63,3)	59 (26,2) 166 (73,8)	83 (34,9) 155 (65,1)	0,0446
Пол ж м	291 (62,9) 172 (37,1)	135 (60,0) 90 (40,0)	156 (65,5) 82 (34,5)	>0,1
Размер опухолевого узла, мм <=20 >20	303 (87,0) 60 (13,0)	199 (88,4) 26 (11,6)	204 (85,7) 34 (14,3)	>0,1
Тиреоидит Хашимото	43 (9,3)	7 (3,1)	36 (15,2)	<0,0001
Вариант строения опухоли: смешанный начинающийся диффузно- склеротический рост фолликулярный солидный высококлеточный	188 (40,6) 27 (5,8) 133 (28,7) 79 (17,1) 36 (7,8)	82 (36,4) 6 (2,7) 74 (32,9) 40 (17,8) 23 (10,2)	106 (44,5) 21 (8,8) 59 (24,8) 39 (16,4) 13 (5,5)	0,0034
Интраиреодная диссеминация опухолевыми комплексами и/или псаммомными тельцами	253 (54,6)	118 (52,4)	135 (56,7)	>0,1
Массивный склерогиалиноз центральных отделов опухолевого узла	180 (38,9)	77 (34,2)	103 (43,3)	0,0563
Локализация опухоли в перешейке щитовидной железы	28 (6,0)	13 (5,8)	15 (6,3)	>0,1
Радиогенный анамнез	379 (81,8)	181 (80,4)	198 (83,2)	>0,1
Проживание в зоне с умеренным дефицитом йода	282 (60,9)	122 (54,7)	160 (66,2)	0,0043

Таблица 5

**Независимые признаки, ассоциированные с увеличением объема внеопухолевой тиреоидной ткани**

Признак	Предварительная модель		Окончательная модель			
	β	p	β	p	ОШ	95% ДИ
Пол	-0,09	0,6828	-	-	-	-
Возраст (<=11 лет)	0,47	0,0302	0,46	0,0313	1,59	1,04÷2,43
Локализация опухоли в перешейке щитовидной железы	0,00	0,9878	-	-	-	-
Смешанный вариант строения опухоли	0,54	0,0090	0,54	0,0085	1,72	1,15÷2,58
Начинающийся диффузно-склеротический рост	1,41	0,0063	1,42	0,0059	4,13	1,58÷12,29
Массивный склерогиалиноз центральных отделов опухолевого узла	0,42	0,0407	0,42	0,0392	1,53	1,02÷2,29
Тиреоидит Хашимото	2,03	<0,0001	2,05	<0,0001	7,77	3,34÷20,64
Радиогенный анамнез	0,77	0,0076	0,76	0,0079	2,13	1,23÷3,77
Проживание в зоне с умеренным дефицитом йода	0,62	0,0033	0,61	0,0031	1,85	1,23÷2,78

Примечание: расшифровку обозначений см. в разделе «Материалы и методы» □ M.V.Fridman<sup>1</sup>, O.B.Krasko<sup>2</sup>, S.V.Mankovskaya<sup>3</sup>, N.N.Savva<sup>4</sup>, Yu.E.Demidchik<sup>1</sup>

стро, что также привело бы к нарушению его питания, некрозу и заместительному фиброзу.

**Выводы**

У половины (51%) детей и подростков, оперированных по поводу папиллярного рака щитовидной железы, объём внеопухолевой ткани (ОВТ) органа превышает верхнюю границу половозрастной нормы. Поиск причин связи меж-

ду повышением объёма этой ткани и риском развития папиллярной карциномы может привести к ответу на вопрос о факторах, ответственных за высокий уровень заболеваемости карциномой щитовидной железы у детей и подростков в Беларуси.

По данным многофакторного анализа превышение верхней границы нормы ОВТ ассоциировано с младшим возрастом пациентов (до 11 лет), присутствием тиреоидита Хашимото,

проживанием в зоне с умеренным дефицитом йода, радиогенным анамнезом, вариантом роста ПРЩЖ, степени развития внутриопухолевого фиброза.

Процессы, вызывающие увеличение тиреоидного объема, могут быть тесно связаны с канцерогенезом, поэтому при выполнении скрининговых осмотров необходима онкологическая настороженность в случае отклонения размеров щитовидной железы от референтных половозрастных показателей.

Статья подготовлена в рамках проекта В-1910 Международного научно-технического центра.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дрозд В.М. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы у детей: учеб. пособие—Мн.: БГПУ.—2005.
2. Ермолаев Ю.А. Возрастная физиология.—М.: Высшая школа.—1985.—384 с.
3. Котеров А.Н. Малые дозы радиации: факты и мифы. Книга первая. Основные понятия и нестабильность генома—М.: Изд-во ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.—2010.
4. Мохорт Т.В., Петренко С.В., Аринчин А.Н. и др. Йодный дефицит в Беларуси и методы его коррекции и профилактики: метод. рекомендации.—Мн.: БГМУ.—2001.
5. Фридман М.В., Демидчик Ю.Е., Папок В.Е. и др. Папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков в Беларуси в 2005-2008 гг.: ретроспективный анализ на основе пересмотра гистологических микропрепаратов // *Ars medica*.—2010.—Vol. 26.—№ 6.—С. 62-87.
6. Ashizawa K, Nagataki S. Screening of thyroid cancer after Chernobyl // *Inter. J. Rad. Med.*—1999.—Vol. 3.—№ 4.—P. 25-28.
7. Brunn J., Block U., Ruf G. [et al.] Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound // *Dtsch. Med. Wochenschr.*—1981.—Vol. 106.—№ 41.—P. 1338-1340.
8. Hogan A.R., Zhuge Y., Perez E.A. et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients // *J. Surg. Res.*—2009.—Vol. 156.—P. 167-172.
9. Hung W, Sarlis N.J. Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated non-medullary thyroid cancer: a review // *Thyroid*.—2002.—Vol. 12.—№ 8.—P. 683-702.
10. Lazar L., Lebenthal Y., Steinmetz A. et al. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents // *J. Pediatrics*.—2009.—№ 5.—P. 708-714.
11. Parshkov E.M. Pathogenesis of radiation-induced thyroid cancer in children affected as a result of the Chernobyl accident // *Intern. J. Rad. Med.*—1999.—Vol. 3.—№ 4.—P. 67-75.
12. Szybinski Z., Trofimiuk M., Buziak-Bereza M. et al. The thyroid volume reference values for Polish children / *Eur. Soc. of Endocrin.* [Электронный ресурс].—*Endocrine Abstracts*, 2010.—P. 849.—Режим доступа: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0022/ea0022P849.htm>—Дата доступа: 30.04.2012.
13. Williams E.D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl // *Oncogene*.—2009.—Vol. 27.—P. 9-18.
14. WHO and ICCIDD. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. *Bulletin WHO* 1997.—Vol. 75.—P. 95-97.
15. Zimmermann M. Updated provisional WHO/ICCIDD reference values for sonographic thyroid volume in iodine-replete school-age children // *ICCIDD Newsletter*.—2001.—Vol. 17.—№ 1. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.iccid.org/media/IDD%20Newsletter>—Дата доступа: 30.04.2012.

#### THE INCREASE OF INTACT THYROID TISSUE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OPERATED FOR PAPILLARY THYROID CANCER: FACTORS ASSOCIATED WITH THIS PHENOMENON

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup>United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences

<sup>3</sup>Institute of Physiology, National Academy of Sciences

<sup>4</sup>Republican Scientific-Practical Center for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk, Belarus

Comparison of intact thyroid tissue in children and adolescents operated for papillary thyroid carcinoma, with the reference values established for this age group, found that half of the operated patients had this amount exceeded the upper limit of age and gender norms. In multivariate assessment an exceed of the upper limit of norm was associated with a younger age (under 11 years), living in areas with moderate iodine deficiency, radiogenic history, the presence of Hashimoto thyroiditis, variant of tumor growth and the degree of intratumoral fibrosis.

Поступила в редакцию 14.01.2012