

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С МИКРО- И МАКРОКАРЦИНОМАМИ

Панасюк Г. Д.¹, Луцик М. Л.²

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведен анализ клинико-лабораторных и сонографических показателей у детей Гомельской области на момент аварии на ЧАЭС, проходивших скрининговое исследование. Показано, что в 1991–1996 гг. у детей с макро- и микрокарциномами щитовидной железы обнаружены различия в возрасте на момент аварии, продолжительности периода от аварии до оперативного лечения и в сонографических характеристиках объемных образований.

Ключевые слова: дети, рак щитовидной железы, авария на ЧАЭС.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 30 лет заболеваемость раком щитовидной железы (далее — РЩЖ) удвоилась и составляет 0,4–3,5 % в общей структуре всех регистрируемых злокачественных новообразований. В настоящее время РЩЖ — это самая распространенная опухоль эндокринной системы. Рост заболеваемости РЩЖ особенно четко прослеживается в индустриально развитых странах и продолжает возрастать примерно на 4 % в год и достигает 6–10 случаев на 100 тыс. населения [1, 3]. Рост заболеваемости тиреоидной карциномой особенно выражен в индустриально развитых странах, преимущественно у женщин в возрасте до 40 лет. При этом 70–80 % заболевших приходится на молодой возраст. Среди пациентов с тиреоидной карциномой от 2,2 до 20 % составляют пациенты детского и юношеского возраста. Вместе с тем на возраст до 15 лет приходится 5,3 %, а на возраст до 25 лет — до 14 % случаев заболевания [1].

Самым значительным медицинским последствием Чернобыльской аварии на сегодняшний день признается рост количества случаев радиоиндуцированного РЩЖ среди детей и подростков до 2005 г. Реальный уровень заболеваемости в постчернобыльский период в Беларуси превысил первоначально прогнозируемый более чем в 100 раз. В целом по республике зарегистрировано более 6 тыс. случаев радиационно индуцированного РЩЖ у детей и подростков. По данным научных исследований, вероятность наличия рака в пальпируемом узловом образовании щитовидной железы варьирует от 0,45 до 13 %. Таким образом, из 100 пациентов с пальпируемым узловым зобом потенциально злокачественными являются 4–6 независимо от количества новообразований — как при одиночном, так и при многоузловом поражении щитовидной железы [2].

Если учитывать микрокарциномы, обнаруживаемые при аутопсии (по данным Н. Bisi и соавт. [5], на 145 тыс. вскрытий с 1931 по 1989 гг. неоплазии щитовидной железы обнаружены в 8,4 % случаев, причем из них 68,2 % оказались злокачественными), то рак щитовидной железы определяется у 1–2 человек из 10 [6] с одинаковой частотой возрастного распределения у мужчин и женщин, но редко встречается у детей [1]. Гистологические исследования выявили наличие микрокарцином более чем в 35 % случаев при проведении серийных срезов щитовидной железы при аутопсийном исследовании [4, 5]. Исходя из этого, некоторые авторы высказали предположение, что папиллярная микрокарцинома возникает у молодых людей, но большая часть опухолей регрессирует или не развивается в клинически диагностируемый рак. В последние десятилетие отмечается увеличение заболеваемости микрокарциномами во многих Европейских странах (от 5,3 % в Швейцарии до 55,6 % во Франции) и в США (в 1975 г. — 4,9 случая, а в 2006 г. — 11,0 случаев на 100 тыс. человек) [6, 7].

Около 5 % людей в популяции имеют узлы более 1 см в диаметре, узлы меньшего размера встречаются чаще [5, 8].

Цель работы — анализ анамнестических данных, клинико-лабораторных и сонографических показателей у детей с микро- и макрокарциномами щитовидной железы, проходивших скрининговое исследование и проживавших в Гомельской области на момент аварии на ЧАЭС в возрасте младше 10 лет.

Материалы и методы. Исследование являлось когортным, проводилось на базе Гомельского диспансера радиационной медицины, реорганизованного в 2002 г. в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Дизайн исследования. 1-й этап: массовый скрининг детей Гомельской области (1991–1996 гг.) с целью выявления тиреоидной патологии и формирования базы данных (17552 субъекта). 2-й этап: ежегодный осмотр детей, прошедших скрининговое обследование, с целью верификации клинических диагнозов и формирования уточненной базы данных с РЩЖ среди лиц с тиреоидной патологией.

Оценка тиреоидного статуса проводилась иммуноферментным методом: «Amerlit» («Amersham», Великобритания), наличие аутоантител — по результатам реакции пассивной гемагглютинации визуально наборами «Fujiirevio for Ab-Tg, Ab-Mc» (Япония). Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводили с использованием аппарата высокого разрешения («ALOKASSD-520», «АЛОКА-630», Япония). При пальпаторной оценке размеров щитовидной железы использовали классификацию ВОЗ (1986, 1994), при сонографической — зоб диагностировали, если объем щитовидной железы превышал возрастные нормы для белорусской популяции.

Тонкоигольную аспирационную биопсию узловых образований с размером от 5 мм проводили под ультразвуковым контролем с помощью адаптера со сменной металлической канюлей, зафиксированной на линейном датчике.

Для оценки поглощенной дозы ^{131}I щитовидной железы в Республике Беларусь принято использовать радиоэкологическую модель, которая описывает цепочку перехода активности ^{131}I с момента выпадения на грунт, через траву, листовую зелень, молоко, молочные продукты и вдыхаемый воздух в ЩЖ человека, адаптированная к радиационной ситуации в Беларуси во время Чернобыльской аварии. Методика расчета регламентирована инструкцией по применению «Определение поглощенных доз облучения щитовидной железы жителей населенных пунктов Республики Беларусь» (2008, [9]). Данный нормативный документ предназначен для оценки среднegrupповых доз облучения радионуклидами йода щитовидной железы населения на основе радиоэкологических характеристик населенного пункта в период проживания людей на момент аварии на Чернобыльской АЭС.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных пакетов Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение. Возможности ранней диагностики РЩЖ значительно возросли после внедрения в практику ультразвуковых методов исследования, что позволяет выявлять непальпируемые узловые новообразования мельчайших размеров [10].

Пациенты с карциномой щитовидной железы были разделены на 2 группы, исходя из размера первично выявленной опухоли: до 1 см, микрокарциномы, и образования более 1 см. При сравнении линейных размеров объемных образований в обеих группах обнаружено, что медиана опухолевого узла при микрокарциномах (I) составила 0,8 см (0,6; 0,8), во второй группе (II) — 1,5 см (1,2; 1,6), что было статистически значимо ($p = 0,001$). Соотношение количества пациентов с разным диаметром опухоли составило 1:1,4.

Сравнительная характеристика ряда оцениваемых показателей, включая реконструированные дозы ^{131}I , поглощенного щитовидной железой, представлена в таблице 1.

Таблица 1. — Клинико-anamнестические, сонографические, лабораторные характеристики, реконструированные дозы поглощенного щитовидной железой ^{131}I , размер опухолевых узлов, у детей с тиреоидным раком, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показатели	Размер узла, см		p
	I (<1) (n = 38)	II (>1) (n = 52)	
Доза ^{131}I , Гр	0,53 (0,16; 1,36)	0,16 (0,14; 0,75)	0,013
Возраст на момент операции, годы	14,42 (12,83; 17,42)	13,44 (11,95; 15,80)	0,030
Возраст на момент аварии, годы	2,41 (1,14; 4,03)	1,99 (1,26; 3,48)	0,964
Латентный период, годы	12,05 (9,85; 15,98)	10,87 (8,99; 12,97)	0,022
Объем ЩЖ, см ³	8,55 (7,00; 10,70) n = 34	11,90 (8,94; 13,85) n = 48	0,003
Размер узла, см	0,80 (0,60; 0,80) n = 38	1,48 (1,20; 1,60) n = 52	0,001
свТ ₄ , пмоль/л	15,2 (13,00; 18,50) n = 31	17,0 (14,00; 18,30) n = 35	0,123
ТТГ, мМЕ/л	1,44 (0,88; 1,71) n = 31	1,37 (0,62; 2,16) n = 35	0,893

Как видно из таблицы 1, у детей с микрокарциномами щитовидной железы (группа I) реконструированная доза ^{131}I , поглощенная щитовидной железой, достигала 0,5 Гр (0,2; 1,4), $p = 0,013$, возраст на момент операции — 14,4 года (12,8; 17,4), $p = 0,03$. В данной группе детей латентный период

(14,4 года; 12,8; 17,4) был значимо выше ($p = 0,022$), а объем щитовидной железы ($8,6 \text{ см}^3$ (7,0; 10,7)) ниже ($p = 0,003$), чем у группы пациентов с размером опухоли более 10 мм (группа II). Показатели концентрации тиротропного гормона и свободного тироксина статистически значимо не различались.

Упомянутые выше показатели были также оценены в зависимости от пола пациентов, результаты представлены в таблице 2.

У мальчиков в обеих группах как с микро- (0,9 Гр (0,5; 2,0), $p = 0,018$), так и макрокарциномами (0,5 Гр (0,2; 0,7), $p = 0,021$), реконструированная поглощенная доза ^{131}I была выше по сравнению с девочками.

В группе II в щитовидной железе у мальчиков поглощенная доза ^{131}I (0,5 Гр (0,2; 0,7)) была значимо выше ($p < 0,05$), а объем щитовидной железы ($9,0 \text{ см}^3$ (7,1; 12,5)) и размер узлового образования (1,2 см (1,1; 1,5)) ниже ($p < 0,05$ соответственно), чем у девочек данной группы.

Следует отметить, что у мальчиков с микрокарциномами латентный период (13,8 года (11,2; 16,2)) и медиана реконструированной поглощенной дозы ^{131}I (0,9 Гр (0,5; 2,0)) были значимо выше ($p = 0,014$, $p = 0,018$ соответственно), а объем щитовидной железы ($7,1 \text{ см}^3$ (6,0; 9,0)) и возраст на момент аварии (2,3 года (1,3; 3,7)) были ниже ($p = 0,018$, $p = 0,031$ соответственно), чем у девочек этой группы.

Несмотря на более высокую реконструированную поглощенную дозу ^{131}I щитовидной железой, у мальчиков в группе микрокарцином по сравнению с пациентами того же пола во II группе статистически значимое различие не отмечалось ($p = 0,060$).

При сравнении лабораторных показателей тироидного статуса между группами детей с разными размерами опухолевых узлов статистически значимой разницы отмечено не было.

Таблица 2. — Клинико-anamнестические, сонографические, лабораторные показатели, реконструированные дозы ^{131}I , поглощенные щитовидной железой, размер опухолевых узлов, у мальчиков и девочек с тироидным раком

Показатели	Размер узла, мм				P_{I-III}	P_{II-IV}	P_{I-II}	P_{III-IV}
	<10		>10					
	мальчики n = 18 (I)	девочки n = 20 (II)	мальчики n = 15 (III)	девочки n = 37 (IV)				
Доза ^{131}I , Гр	0,87 (0,52; 2,04)	0,18 (0,16; 0,79)	0,49 (0,16; 0,68)	0,16 (0,14; 0,77)	0,060	0,117	0,018	0,021
Возраст на момент аварии, годы	2,26 (1,25; 3,74)	2,96 (0,81; 4,49)	2,35 (1,87; 3,67)	1,69 (1,19; 3,16)	0,148	0,362	0,031	0,096
Возраст на момент операции, годы	16,50 (14,11; 20,45)	13,86 (12,45; 16,18)	14,83 (12,26; 17,25)	13,31 (11,43; 15,26)	0,492	0,738	1,000	0,122
Латентный период, годы	13,75 (11,23; 16,19)	10,12 (9,33; 12,77)	10,97 (8,92; 14,25)	10,81 (9,03; 11,83)	0,033	0,610	0,014	0,467
Объем ЩЖ, см^3	7,10 (6,00; 9,00) n = 15	9,39 (8,30; 12,46) n = 19	9,00 (7,10; 12,50) n = 13	12,20 (9,60; 15,6) n = 35	0,181	0,017	0,018	0,023
Размер узла, см	0,70 (0,60; 0,8) n = 18	0,80 (0,70; 0,90) n = 20	1,20 (1,10; 1,50) n = 15	1,50 (1,25; 1,80) n = 37	0,000	0,000	0,114	0,035
свТ4, пмоль/л	15,70 (13,0; 18,60) n = 13	14,75 (13,2; 16,90) n = 18	16,80 (13,9; 17,50) n = 10	17,00 (14,80; 18,30) n = 25	0,901	0,092	0,575	0,476
ТТГ, мМЕ/л	1,48 (1,23; 1,92) n = 13	1,41 (0,73; 1,68) n = 18	1,80 (0,58; 2,28) n = 10	1,18 (0,86; 2,10) n = 25	0,756	0,815	0,401	0,798

Заключение. Для верифицированных случаев тироидных микрокарцином были характерны более высокие реконструированные поглощенные дозы ^{131}I (Ме 0,53 Гр (0,2; 1,4), $p = 0,013$), сарший возраст на момент операции (Ме 14,4 года (12,8; 17,4), $p = 0,033$), более длительный латентный период (Ме 12,1 года (9,9; 16,0), $p = 0,022$) и меньший объем щитовидной железы $8,6 \text{ см}^3$ (7,0; 10,7), $p = 0,003$). Эти показатели при значимо большей расчетной поглощенной дозе требуют дальнейшего уточнения и оценки индивидуальных причин радиорезистентности.

Литература

1. Валдина, Е. А. Узловой нетоксический зоб. Эпидемиология злокачественных опухолей щитовидной железы. Узловой зоб и рак щитовидной железы. Радиоиндуцированные опухоли щитовидной железы / Е. А. Валдина // Заболевания щитовидной железы : руководство / Е. А. Валдина. — 3-е изд. — СПб. : Питер, 2006. — Гл. 3 ; 9–11. — С. 43–48 ; 139–167.
2. Vlček, P. Tumours thyroid gland / P. Vlček // Postgradualni medicina. — 2007. — № 9. — P. 190–194.
3. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives / L. Hegedus [et al.] // J. Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24, № 1. — P. 102–132.
4. Цыб, А. Ф. Ультрасонография и прицельная биопсия в диагностике рака щитовидной железы. Анатомия, клеточная физиология и молекулярная патология щитовидной железы. Эхосемиотика аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / А. Ф. Цыб // Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / А. Ф. Цыб [и др.]. — М. : Медицина, 1997. — Гл. 1 ; 6. — С. 16–27 ; 195–283.
5. Neoplastic and non-neoplastic thyroid lesions in autopsy material: historical review of six decades in San Paulo, Brazil / H. Bisi [et al.] // J. Tumori. — 1998. — Vol. 84, № 4. — P. 499–503.
6. Cibas, E. S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology / E. S. Cibas, S. Z. Ali // J. Clin. Pathol. — 2009. — Vol. 132. — P. 658–665.
7. The epidemiology of thyroid cancer in the Czech Republic in comparison with other countries / J. Lukasa [et al.] // J. Biomed. Papers Med. Fac. — 2013. — Vol. 157, № 3. — P. 266–275.
8. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive Summary of recommendations / H. Gharib [et al.] // J. Endocrinol. Invest. — 2010. — Vol. 33, № 5. — P. 287–291.
9. Определение поглощенных доз облучения щитовидной железы жителей населенных пунктов Республики Беларусь : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 03.10.2008, рег. № 048-0508.
10. Лушников, Е. Ф. Клиническая диагностика микрокарциномы / Е. Ф. Лушников // Микрокарцинома щитовидной железы / Е. Ф. Лушников. — М. : Медицина, 2003. — Гл. 4. — С. 169–172.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF DIAGNOSTIC INDICATORS IN CHILDREN WITH MICRO- AND MACROADENOMA

Panasyuk G. D.¹, Lushchyk M. L.²

*¹State Institution “Republican Research and Practice Center for Radiation Medicine and Human Ecology”,
Gomel, Republic of Belarus*

²State Educational Establishment “Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus

The analysis of clinical, laboratory and sonographic parameters in children of Gomel region at the time of the Chernobyl accident, held a screening study. It is shown that in the period 1991–1996, in children with macro and microcarcinoma thyroid discovered differences in age at the time of the accident, the duration of the period from the accident to surgery and in the sonographic characteristics of the space-occupying lesions.

Keywords: children, thyroid cancer, accident at the Chernobyl nuclear power plant.