



УДК 661.441-006-08+616.71-007.234

ПОКАЗАТЕЛИ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕДИАТРИЧЕСКИМ ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хмара И.М.¹, Чайковская А.М.², Васильева Н.А.³¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь²УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», Минск, Республика Беларусь³ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», Минск, Республика Беларусь

Тридцать восемь пациентов с педиатрическим папиллярным раком щитовидной железы (ЩЖ) обследованы методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в первые три года и через 20–25 лет после первичного хирургического лечения (основная группа). Результаты минеральной плотности костной ткани (МПКТ) сравнивали с показателями у здоровых лиц соответствующего возраста (группы контроля). Послеоперационный гипопаратиреоз (ПОГП) ассоциирован с достоверно более высокой МПКТ по сравнению с МПКТ пациентов без ПОГП, а также в группах контроля соответствующего возраста. Независимо от ПОГП плотность костей скелета была статистически значимо выше при повторном исследовании, чем исходно. Следовательно, специальное лечение в детском и подростковом возрасте папиллярного рака ЩЖ не влияло на формирование пика костной массы. В обоих периодах исследования величины МПКТ соответствовали возрастным по Z-критерию. Независимо от послеоперационного состояния фосфорно-кальциевого обмена, на уровне первого поясничного позвонка (L_1) статистически значимо чаще определяли величины МПКТ в диапазоне от –1 до –2 по Z-критерию у пациентов основной группы через 20–25 лет от первичного хирургического лечения, а также по сравнению с контрольной группой того же возраста (на $36,7 \pm 3,1\%$). Это предполагает, что величины МПКТ на уровне L_1 ниже –1 SDS следует рассматривать как ранний признак потери костной массы у пациентов с педиатрическим раком ЩЖ.

Ключевые слова: педиатрический папиллярный рак; минеральная плотность костной ткани; динамика.

Введение: Лечение педиатрическим папиллярного рака щитовидной железы (ЩЖ) комплексное и включает удаление опухоли с проведением хирургического вмешательства в объеме гемитиреоидэктомии или тотальной тиреоидэктомии (ТТЭ), назначении физиологических или супрафизиологических доз левотироксина натрия, выполнении радиоийодтерапии по показаниям [1; 4]. Варианты специального лечения определяются распространностью опухолевого процесса, и в случаях высокого риска прогрессии и/или рецидива рака выполняется тиреоидэктомия, назначаются супрессивные дозы левотироксина натрия, по показаниям выполняется радиоийодтерапия [1]. Тиреоидные гормоны оказывают ремоделирующее влияние на кость, ускоряя костеобразование и процессы резорбции с превалированием интенсивности последних [2]. Снижении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) отметили у пациентов после лечения дифференцированных форм рака ЩЖ [3; 4]. Показано негативное влияние на микроструктуру и механические свойства костной ткани после радиоийодтерапии [4]. Пик накопления костной ткани приходится на 20–30 лет [5]. У пациентов, получивших специальное лечение

папиллярного рака ЩЖ в детском возрасте, пик формирования костной массы после хирургического лечения пришелся на применение супрессивной терапии левотироксином натрия, по показаниям радиоийодтерапии пациентам группы с высоким риском прогрессии/рецидива заболевания. Представляло интерес изучение МПКТ в отдаленном периоде комплексной терапии педиатрического папиллярного рака ЩЖ, проведенной до периода формирования пика костной ткани.

Целью работы – изучить показатели МПКТ в отдаленном периоде специального лечения педиатрического папиллярного рака ЩЖ.

Материалы и методы

Ретроспективный этап исследования: в анализ включили 38 пациентов 1979–1987 г. р., оперированных по папиллярному раку ЩЖ в возрасте до 18 лет, и обследованных в первые три года после первичного хирургического вмешательства на базе ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации» (основная группа). Характеристика группы представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Характеристика группы исходного исследования

Показатель	Величина, медиана
Возраст, лет	15 [10; 18]
Возраст на момент хирургического лечения, лет	14 [7; 13]
Распределение по полу	1: 1
Длительность супрессивной терапии, лет	3 [1; 3]
Суточная доза приема левотироксина натрия, мкг/кг/сут	7,5 [5; 8]
Суточная доза приема левотироксина натрия и аблации ^{131}I , мкг/кг/сут	8,4 [5; 9]
Число пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом, абс.	11
Объем хирургического вмешательства	ТТЭ
Радиоидтерапия, абс.	14

Лечение послеоперационного гипопаратиреоза (ПОГПТ) получали 11 пациентов. ПОГПТ имел среднетяжелое течение. Диагноз установили в первые три месяца после хирургического лечения. Медикаментозная терапии включала длительный прием лекарственных препаратов кальция карбоната в дозах от 500 до 1200 мг/сут, холекальциферола выше 2000 МЕ /сут и/или альфакальцидол в дозе 0,25–2,0 мкг/сут.

Второй этап включил обследование этих пациентов в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» в период 2023–2025 гг. (табл. 2).

Таблица 2 – Характеристика группы повторного обследования

Показатель	Величина, медиана
Возраст, лет	38 [37; 42]
Длительность супрессивной терапии, лет	25 [20; 27]
Суточная доза приема левотироксина натрия, мкг/сут	135 [112,5; 175]
Суточная доза приема левотироксина натрия, мкг/кг/сут	1,6 [1,2; 1,9]

Критериями исключения послужили: заболевания/ синдромы, влияющие на состояние костной ткани (сахарный диабет, гипопаратиреоз, синдром гипогонадизма, синдром гиперкортицизма, синдром гиперплактинемии, синдром мальабсорбции, системные ревматические заболевания, демиелинизирующие заболевания, анколозирующий спондилез, почечная или печеночная недостаточность, нарушениями менструального цикла, не связанными с гипогонадизмом), применение когда-либо таких лекарственных препаратов, как глюкокортикоиды, бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид, ралоксилен, антиконвульсанты.

Все пациенты с нормокальциемией (без ПОГПТ в анамнезе) указывали на повторные эпизодические профилактические курсовые приемы лекарственных препаратов витамина D (холекальциферол) в дозе 1000 – 2000 МЕ/сут.

Группу контроля составили здоровые лица 1979–1986 г. р. ($n = 15$ на первом этапе исследования, $n = 17$ на втором этапе исследования), не имевшие хронических заболеваний и нарушения функцииЩЖ.

Оценку МПКТ у женщин до наступления менопаузы и у мужчин моложе 50 лет производили с использованием Z-критерия. В соответствии с рекомендациями Международного общества клинической денситометрии в случаях величин Z-критерия, равных –2,0 и менее, результаты оценивались как «ниже ожидаемые для возраста».

В ретроспективном этапе МПКТ определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «Sophos L-XRA» (Франция). Повторное изучение МПКТ на этапе динамического наблюдения проводили на аппарате двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате GE Lunar Prodigy Advance (США).

Исследование МПКТ выполняли в переднезадней проекции поясничного отдела позвоночника L_1L_4 и в бедренных костях с записью результатов, выраженных в абсолютных единицах (г/см²). МПКТ с учетом возраста пациентов оценивали также по Z-критерию – количество стандартных отклонений от среднего (SDS). Для установления отклонения по Z-критерию использовали нормативные данные программного обеспечения денситометра.

Пациентам осуществляли антропометрию, измерение массы тела для расчета индекса массы тела. Эти же данные представлены в ретроспективном этапе.

Проводили анализ медикаментозной терапии в момент исследования: суточная доза приема левотироксина натрия, прием препаратов кальция и/или витамина D.

Концентрацию паратиреоидного гормона (паратгормон) в периферической крови определяли иммуноферментным методом.

Вследствие асимметричного распределения значений выборки для описания использовали медиану (Me), 25-й (нижний) и 75-й (верхний) квартиль (Lq и Uq). Проверку соответствия реального распределения рассматриваемых переменных нормальному распределению осуществляли по методу Колмогорова–Смирнова. Отклонения от нормального распределения

значения МПКТ, соответствовали ожидаемым для возраста на основании Z-критерия и не входили за пределы значений ниже $-1,0$. Не было диагностировано ни одного случая остеопороза и/или остеопении среди детей и подростков основной и контрольной групп. Отсутствовали указание на низкоэнергетические переломы в этих группах.

Сравнительный анализ абсолютных величин МПКТ не выявил статистически значимых различий на уровне поясничного отдела позвоночника между контрольной группой и пациентами без послеоперационных нарушений фосфорно-кальциевого обмена (табл. 3).

Таблица 3 – Показатели МПКТ (Me [Lq; Uq]) и содержание паратгормона в сыворотке крови на первом этапе исследования у детей с папиллярным раком щитовидной железы и в контроле

Показатель	Контроль	Основная группа	
		нет ПОГПТ	ПОГПТ
	n = 15	n = 27	n = 11
МПК L ₁ -L ₄ , г/см ²	1,06 [0,95; 1,15]		1,15 [0,99; 1,30] $P_{1-3} < 0,05$
МПК L ₁ , г/см ²	0,97 [0,92; 1,11]	0,99 [0,95; 1,12]	1,10 [1,00; 1,27] $P_{3-1,2} < 0,05$
МПК на уровне шейки бедренной кости, г/см ²	0,87 [0,78; 1,00]	0,87 [0,82; 1,02]	0,95 [0,85; 1,03]
Содержание паратгормона, пг/мл	60,9 [50, 1; 71, 4] n = 9	47,8 [45,7; 77,3] n = 12	17,84 [14,5; 20,1] n = 11 $P_{3-1,2} < 0,05$

считали существенным при значении $P < 0,05$. Для сравнения долей признаков использовали точный критерий Фишера (F) и критерий χ^2 . При сопоставлении порядковых признаков применяли критерий χ^2 , в случаях таблиц сопряженности размером 2×2 поправку Йетса. Достоверность различий оценивали в teste Манна–Уитни (U). Корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции проводили по методу Спирмена (R_s) в случаях, если по меньшей мере одна из двух переменных имела порядковую шкалу или не являлась нормально распределенной. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$. Статистический анализ выполнили с использованием прикладной статистической программы STATISTICA 8.0

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования у всех детей и подростков, получивших комбинированную терапию папиллярного рака щитовидной железы, измеренные

У пациентов с ПОГПТ плотность костей скелета оказалась статистически значимо выше, чем в контроле. Наличие послеоперационного осложнения подтвердили более низкие уровни паратгормона в сыворотке крови этих пациентов (табл. 3).

Обследование этих же пациентов спустя 20–25 лет с момента первичного хирургического лечения (второй этап) установило соответствие величин МПКТ в поясничном отделе и шейке бедренных костей ожидаемым значениям для возраста на основании Z-критерия. Однако на уровне 1-го поясничного позвонка (L₁) впервые отметили статистически достоверный рост числа пациентов, у которых значения МПКТ оказались ниже $-1,0$ (табл. 4). Доля таких пациентов без ПОГПТ с костной массой по Z-критерию от $-1,0$ до $-2,0$ составила 37,0 % против отсутствия таких величин при первом обследовании, среди пациентов с ПОГПТ – 34,6 % при всех исходных значениях выше -1 SDS.

Таблица 4 – Характеристика МПКТ на втором этапе исследования по Z-критерию в контроле и у пациентов с педиатрическим папиллярным раком ЩЖ

МПКТ, SDS	Контроль		Основная группа			
	абс.	%	нет ПОГПТ		ПОГПТ	
			абс.	%	абс.	%
<i>Поясничный отдел, L₁–L₄</i>						
Индекс Z до -1,0	15	98,8	19	71,4	11	100
Индекс Z от -1,0 до -2,0	2	1,2	8	29,6	0	0
<i>Поясничный позвонок, L₁</i>						
Индекс Z до -1,0	17	100	17	63,0	7	63,6
Индекс Z от -1,0 до -2,0	0	0	10	37,0 *	4	36,4*
<i>Шейка бедренной кости</i>						
Индекс Z выше -1,0	15	98,8	24	85,2	11	100
Индекс Z от -1,0 до -2,0	2	1,2	4	14,8	0	0

* – достоверность различий по сравнению с контролем, $P_F < 0,001$.

Абсолютные величины МПКТ при повторной рентгеновской абсорбциометрии представлены в табл. 5. Как следует из табличных данных наибольшие значения определили у пациентов с ПОГПТ.

Таблица 5 – Абсолютные величины МПКТ (Me [Lq; Uq]) в контроле и у пациентов с педиатрическим раком ЩЖ на втором этапе исследования

Показатель	Контроль	Основная группа		
		нет ПОГПТ		ПОГПТ
		n = 17	n = 27	n = 11
МПК L ₁ –L ₄ , г/см ²	1,24 [1,16; 1,21]	1,19 [1,16; 1,19]	1,48 [11,24; 1,50]	$P_{3-1,2} < 0,05$
МПК L ₁ , г/см ²	1,15 [1,11; 1,16]	1,10 [0,98; 1,14]	1,27 [1,23; 1,30]	$P_{3-1,2} < 0,05$
МПК на уровне шейки бедренной кости, г/см ²	1,00 [0,98; 1,03]	1,00 [0,96; 1,03]	1,13 [1,11; 1,15]	

Сравнительный анализ у пациентов с педиатрическим раком ЩЖ исходных величин МПКТ с данными повторного исследования на уровнях поясничного отдела позвоночника и шейки бедренных костей показал статистически значимое ($P_U < 0,05$) увеличение плотности костей скелета в возрасте после 18 лет независимо от наличия послеоперационных нарушений фосфорно-кальциевого обмена.

В группе пациентов с ПОГПТ установили достоверно большие величины МПКТ по сравнению со значениями на первом этапе исследования. Отсутствие негативного влия-

ния ПОГПТ на возраст – ассоциированное увеличение плотности костей скелета можно объяснить систематической терапией и метаболической компенсацией осложнения. В контрольной группе второго этапа исследования уровни МПКТ статистически достоверно выше ($P < 0,05$), чем в контроле на первом этапе исследования.

Следовательно, на основании величин МПКТ в переднезадней проекции поясничного отдела позвоночника (L₁–L₄) и шейки бедренных костях у пациентов с педиатрическим папиллярным раком ЩЖ, получивших специальное лечение до 18 лет, установили возрастной рост минеральной плотности костей скелета вне зависимости от присутствия ПОГПТ. У пациентов без ПОГПТ величины МПКТ поясничного отдела позвоночника и на уровне шейки бедренной кости статистически значимо не отличались от значений у практически здоровых взрослых в возрасте до 40 лет. Это позволяет сделать заключение: специальное лечение педиатрического папиллярного рака ЩЖ не оказалось достоверного влияния на прирост минеральной плотности костей скелета. Однако в основной группе нельзя полностью исключить влияние эпизодических повторных курсовых приемах лекарственных препаратов витамина D по данным анамнеза. Следует отметить, что опрос в контроле обнаружил несистемный прием лекарственных препаратов витамина D.

Несмотря на возрастной прирост минеральной плотности костей скелета у пациентов с нормокальциемией и ПОГПТ, получив-

ших специальное лечение папиллярного рака ЩЖ в детском и подростковом возрасте, динамическое исследование выявило статистически значимо большую частоту регистрации величин МПКТ на уровне первого поясничного позвонка (L_1) по Z-критерию в диапазоне от -1 до -2 SDS (15 пациентов из 38 обследованных основной группы против отсутствия таких величин в контроле, $P_F < 0,001$). Исходно у всех детей и подростков с папиллярным раком ЩЖ величина МПКТ выше, чем -1 SDS. Статистически значимый рост частоты регистрации МПКТ ниже -1 SDS в L_1 у пациентов, получивших специальное лечение папиллярного рака ЩЖ в детском возрасте, следует рассматривать как ранний признак потери костной массы.

Первый поясничный позвонок расположен в зоне поясничного изгиба (естественный лордоз) и перехода от менее подвижного грудного отдела к более подвижному поясничному отделу, что увеличивает нагрузку на позвонок и способствует возникновению микротравм, дегенеративных изменений в нем. Известно, что L_1 формируется преимущественно из губчатой (трабекулярной) ткани, которая обладает высокой метаболической активностью. Высокая биомеханическая нагрузка, преобладание метаболически активной трабекулярной ткани определяют более существенную склонность к потере минералов и способствует более раннему проявлению остеопении и остеопороз в L_1 , чем в других отделах скелета. Следует полагать, что эти особенности делают L_1 более чувствительным к гормональным и метаболическим изменениям вследствие действия комбинированных факторов специального лечения педиатрического папиллярного рака ЩЖ.

Ранее Хмара И.М. [6] показала, что у пациентов с папиллярным раком ЩЖ на фоне супрессивной терапии левотироксином натрия при уровне Т3 св. в сыворотке крови более 5,8 пмоль/л статистически значимо возрастала экскреция кальция и математически рассчитала корреляцию между уровнем Т3 св. и экскрецией кальция ($R_s = 0,40$, $P = 0,002$), а также установила отрицательную зависимость между МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночника и содержанием ИЛ-6 в сыворотке крови ($R_s = -0,57$, $P = 0,02$). Однако изучение костной массы методом рентге-

новской абсорбциометрии в первые три года после первичного хирургического лечения не выявили достоверных изменений по сравнению с контролем, за исключением роста величин МПКТ у детей с ПОГПТ.

В этом исследовании корреляционный анализ обнаружил обратную зависимость между суточной дозой приема левотироксина натрия и МПКТ первого поясничного позвонка ($R_s = -0,40$, $P < 0,05$) при отсутствии связи с уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови. Это предполагает, что в отдаленном периоде специального лечения педиатрического папиллярного рака ЩЖ в снижении минеральной плотности костей скелета существует не столько факт подавления ТТГ, сколько длительность приема левотироксина натрия. Наши данные подтверждаются результатами исследования Notsu и соавт. (2020) [7], которые пришли к заключению, что сам факт папиллярного рака ЩЖ предиктор развития остеопороза независимо от индекса массы тела, функции почек, показателей углеводного обмена, подавления ТТГ.

Заключение

Результаты динамического исследования МПКТ у пациентов с папиллярным раком ЩЖ, диагностированным до 18 лет, позволяют сделать вывод об отсутствии влияния специального лечения неоплазии на формирование пика минеральной плотности костей скелета вне зависимости от присутствия такого осложнения хирургического лечения как ПОГПТ. Величины МПКТ соответствуют ожидаемой для возраста на основании Z-критерия у пациентов с педиатрическим папиллярным раком ЩЖ спустя 20–25 лет после первичного хирургического лечения. Вместе с тем у пациентов, получивших специальное лечение папиллярного рака ЩЖ в детском и подростковом возрасте, в 35–38 лет на уровне L_1 установили статистически значимый ($P_F < 0,001$) рост частоты обнаружения МПКТ ниже -1 SDS по сравнению со здоровыми взрослыми того же возраста (на $36,7 \pm 3,1\%$). Это позволяет рассматривать величины МПКТ на уровне L_1 ниже -1 SDS у пациентов, получивших специальное лечение папиллярного рака ЩЖ в детском возрасте как ранний признак снижения плотности костей скелета.

Список цитированных источников

1. Демидчик, Ю. Е. Ювенильная папиллярная карцинома щитовидной железы / Ю. Е. Демидчик, М. В. Фридман. – Минск : Бел. наука, 2015. – 155 с.
2. Нарушение метаболизма костной ткани у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы / Т.М. Черных, А.П. Волынкина, И.П. Горшков, А.В. Захарченко // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Том 19. – № 2. – С. 59–60.
3. Романов, Г.Н. Влияние супрессивной терапии левотироксином натрия на минеральную плотность костной ткани у мужчин с дифференцированным раком щитовидной железы / Г.Н. Романов // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 4. – С. 50–53.
4. Effects of radiotherapy upon bone structure-strength relationships vary with sex and fractionation of dosing / M.Y. Sakyi [et al.] // Orthop. J. – 2023. – Vol. 43, №1. – P. 77– 86.
5. Свешников, А.А. Возрастные изменения плотности костей скелета мужчин / А.А. Свешников, Е.Н. Овчинников // Гений ортопедии. – 2010. – № 3. – С. 162–167.
6. Хмара, И.М. Медицинская реабилитация больных дифференцированным раком щитовидной железы / И.М. Хмара. – Минск : Современные знания, 2006. – 188 с.
7. Papillary thyroid carcinoma is a risk factor for severe osteoporosis / M. Notsu [et al.] // J. Bone Miner Metab. – 2020. – Vol. 38, № 2. – P. 264–270.

BONE MINERAL DENSITIES OF THE SKELETON IN CHILDHOOD PAPILLARY THYROID CANCER

Khmara I.M.¹, Thaikovskaya A.M.², Vasilevva N.A.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus,

² Minsk City Clinical Oncology Center, Minsk, Republic of Belarus,

³ Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Republic of Belarus

Thirty-eight patients with childhood papillary thyroid cancer (CPTC, main group) were examined by X-ray absorptiometry at the first three years of special treatment and 20-25 years after primary surgical treatment (main group). The bone mineral density (BMD) results were compared with age-matched healthy controls. Postoperative hypoparathyroidism (HP) has been associated with significantly higher BMD than in age-matched controls and in patients without HP. BMD was statistically significantly higher in the repeat study than at baseline regardless of the presence of HP. This suggests that special treatment of CPTC had not affect the formation of bone mass peak in main group. In both study periods, BMD was appropriate for age according to the Z-score. Regardless of the postoperative state of phosphorus-calcium metabolism, BMD values at the first lumbar vertebra (L1) in the range from -1 to -2 according to the Z-criterion were statistically significantly more often determined in patients of the main group 20–25 years after the primary surgical treatment, as well as in comparison with the control group of the same age (by $36.7 \pm 3.1\%$). This suggests that BMD values at the L1 level below -1 SDS should be considered as an early sign of bone loss in patients with adolescent thyroid cancer.

Keywords: childhood papillary cancer; bone mass; dynamics.