

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(11)

2014 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в:

- Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)
- Перечень журналов и изданий ВАК Минобрнауки РФ (редакция май 2012г.)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 28.03.14.
Формат 60×90/8. Бумага офсетная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 211 экз.
Усл. печ. л. 17,8. Уч.-изд. л. 16,01.
Зак. 1203.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.
Продлена до 03.01.2017

Отпечатано в Филиале БОРБИЦ
РНИУП «Институт радиологии».
220112, г. Минск,
ул. Шпилевского, 59, помещение 7Н

ISSN 2074-2088

Главный редактор

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беяковский (д.м.н., профессор), Ю.В. Висенберг (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (к.б.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н.), А.Н. Лызииков (д.м.н., профессор), А.В. Макарович (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), О.В. Черныш (к.м.н.), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

Редакционный совет

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), В.П. Сытый (д.м.н., профессор, Минск), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.П. Филонов (д.м.н., профессор), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНИЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbr.rcrm.by> e-mail: mbr@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и
экологии человека», 2014

№ 1(11)

2014

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

Ю.Г. Григорьев, А.П. Бирюков
Радиобиология мобильной связи: современные аспекты фундаментальных и прикладных исследований 6

Р.К. Апсаликов, Ж.Б. Ибраева, Л.М. Пивина, А.М. Нуртанова, А.В. Липихина
Научно-методологические основы мониторинга состояния здоровья экспонированного радиацией населения Восточно-Казахстанской области 17

Медико-биологические проблемы

А.Ю. Абросимов, М.И. Рыженкова
Папиллярный рак щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС: морфологические особенности первичных и рецидивных опухолей 24

Е.А. Дрозд, Ю.В. Висенберг, Н.Г. Власова
Особенности формирования индивидуальных доз внутреннего облучения населения, проживающего на радиоактивно загрязненной территории 33

А.В. Иванова
Состояние липопероксидации в митохондриях мозга при гипогликемическом судорожном синдроме и различных способах его купирования 39

И.Н. Николайкова, С.И. Вершинина
Показатели иммунного статуса у пациентов с носительством вируса папилломы человека высокого онкогенного риска 47

А.Н. Переволоцкий, Т.В. Переволоцкая
Прогнозная оценка объемной активности радиоактивных изотопов инертных газов при штатном и аварийном выбросе Белорусской АЭС с реактором ВВЭР 53

П.В. Уржумов, А.В. Возилова, П.Н. Донов, Е.А. Блинова, А.В. Аклеев
Связь полиморфизма генов систем репарации ДНК с повышенным уровнем хромосомных aberrаций у облученных лиц 59

Reviews and problem articles

Y. G. Grigoriev, A.P. Birukov
Radiobiology mobile communication: modern aspects of fundamental and applied research 6

R.K. Apsalikov, Zh.B. Ibrayeva, L.M. Pivina, A.M. Nurtanova, A.V. Lipikhina
Scientific-methodological bases of health monitoring of population of East Kazakhstan region exposed to radiation 17

Medical-biological problems

A.Yu. Abrosimov, M.I. Ryzhenkova
Papillary thyroid carcinoma after Chernobyl accident: morphology of primary and recurrent tumors 24

E. Drozd, Yu. Visenberg, N. Vlasova
Peculiarities of formation of individual doses of internal exposure in population residing on the contaminated territory 33

A.V. Ivanova
Lipoperoxidation state of rat brain mitochondria at hypoglycemic convulsive syndrome and different ways of its arresting 39

I.N. Nikolaykova, S.I. Verшинina
Immune status in patients with human papillomavirus carriage high risk 47

A.N. Perevolotsky, T.V. Perevolotskaya
The predictive estimate of volumetric activity of radioactive isotopes of inert gases under normal and emergency emission of the Belarusian NPP with the PWR reactor 53

P.V. Urzhumov, A.V. Vozilova, P.N. Donov, E.A. Blinova, A.V. Akleev
Association of the DNA repair systems genes with elevated levels of chromosomal aberrations in exposed individuals 59

И.Я. Шахтамиров, Р.Х. Гайрабеков, Х.М. Мутиева, В.П. Терлецкий, В.Ю. Кравцов
Биоиндикация генотоксичности стойких органических загрязнителей в Чеченской Республике. Сообщение 1. Микроядерный тест в эритроцитах птиц 65

И.Я. Шахтамиров, Р.Х. Гайрабеков, Х.М. Мутиева, В.П. Терлецкий, В.Ю. Кравцов
Биоиндикация генотоксичности стойких органических загрязнителей в Чеченской Республике. Сообщение 2. Микроядерный тест в эритроцитах рыб 71

Клиническая медицина

И.Н. Мороз, Т.Г. Светлович, Т.В. Калинина
Физический и психологический компоненты здоровья как характеристики качества жизни лиц пожилого и старческого возраста при разных условиях оказания медико-социальной помощи 76

О.В. Мурашко, О.К. Кулага
Эндокринные расстройства у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными кистозными опухолями яичников 82

Н.М. Оганесян, А.Г. Карапетян
Отдаленные медицинские последствия аварии на ЧАЭС: биологический возраст и качество жизни ликвидаторов 90

А.Е. Силин, А.В. Коротаев, В.Н. Мартинков, А.А. Силина, Т.В. Козловская, И.Б. Тропашко, С.М. Мартыненко
Анализ спектра генетических вариантов рецептора липопротеинов низкой плотности в группе пациентов с гиперхолестеринемией 98

Е. А. Слепцова, А. А. Гончар
Первичный гиперпаратиреоз: значимые ультразвуковые критерии в диагностике аденомы паращитовидной железы 104

М.В. Фридман, С.В. Маньковская, Н.Н. Савва, Ю.Е. Демидчик
Результаты лечения спорадического папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков 111

I.Ya. Shahtamirov, R.Kh. Gayrabekov, Kh.M. Moutieva, V.P. Terletskiy, V.Yu. Kravtsov
Bioindication genotoxicity of persistent organic pollutants in Chechen Republic. Message 1. Micronucleus test in chicken erythrocytes

I.Ya. Shahtamirov, R.Kh. Gayrabekov, Kh.M. Moutieva, V.P. Terletskiy, V.Yu. Kravtsov
Bioindication genotoxicity of persistent organic pollutants in Chechen Republic. Message 2. Micronucleus test in fish erythrocytes

Clinical medicine

I.Moroz, T. Svetlovich, T. Kalinina
Physical and psychological health components as characteristics of quality of life of elderly and old people in various settings of medical and social care provision

O.V. Murashko, O.K. Kulaga
Endocrine disorder in women of reproductive age with benign cystic ovarian tumors

N.M. Hovhannisyan, A.G. Karapetyan
The remote medical consequences of failure on Chernobyl NPP: biological age and quality of the life of liquidators

A. Silin, A. Korotaev, V. Martinkov, A. Silina, T. Kozlovskaya, I. Tropashko, S. Martynenko
Spectrum analysis of genetic variants of low density lipoprotein receptor in the group of patients with hypercholesterolemia

H. Sleptsova, A. Gonchar
Primary hyperparathyroidism: significant ultrasound criterias in diagnostics of parathyroid adenoma

M. Fridman, S. Mankovskaya, N. Savva, Yu. Demidchik.
Sporadic papillary thyroid carcinoma in children and adolescents: the results of treatment

И.М. Хмара, Ю.В. Макарова, С.В. Петренко, С.М. Чайковский Йодная обеспеченность детей в Беларуси	120	I. Khmara, Y. Makarova, S. Petrenko, S. Tchaikovsky Iodine sufficiency of children in Belarus	
В. Шпудейко, Ж. Пугачева, Д. Новик, Наото Такахаша Пероксидаза – негативный острый миелоидный лейкоз с диффузным и гранулярным гликогеном в бластных клетках	129	V. Shpudeiko, J. Pugacheva, D. Novik, Naoto Takahashi Peroxidase negative acute myeloid leukemia with a diffuse or granular form of glycogen in blast cells. Case Report	
Обмен опытом		Experience exchange	
К.Н. Апсаликов, А.В. Липихина, Ш.Б. Жакупова Территория и население Карагандинской области Республики Казахстан, пострадавшие в результате деятельности Семипалатинского испытательного ядерного полигона. Архивно-аналитическая справка	135	K.N. Apsalikov, A.V. Lipikhina, Sh.B. Zhakupova Territory and population of Karaganda region of the Republic of Kazakhstan affected by the activity of Semipalatinsk nuclear test site. Archival analytical reference	
А.П. Бирюков, Е.В. Васильев, С.М. Думанский, И.А. Галстян, Н.М. Надежина Применение бизнес-интеллектуальных технологий OLAP и DATA MINING для оперативного анализа радиационно-эпидемиологических данных	141	A.P. Biryukov, E.V. Vasil'ev, S.M. Dumansky, I.A. Galstjan, N.M. Nadezhina Application business intelligent technologies OLAP and DATA MINING for operational analysis radiation-epidemiological data	
С.Д. Бринкевич, О.Г. Суконко, Г.В. Чиж, Ю.Ф. Полойко Позитронно-эмиссионная томография. Часть 2: Синтез и медицинское применение радиофармацевтических препаратов, меченых ^{18}F	151	S.D. Brinkevich, O.G. Sukonko, G.V. Chizh, Yu.F. Poloiko Positron-Emission Tomography. Part 2: Synthesis and Medical Applications of ^{18}F -Labeled Radiopharmaceuticals	
А.П. Саливончик, Е.С. Тихонова, С.В. Зыблева Иммуноглобулин для подкожного введения как препарат выбора при лечении первичного иммунодефицита: история болезни	163	A.P. Salivonchik, E.S. Tikhonova, S.V. Zybleva Immunoglobulin for subcutaneous administration as the drug of choice in the treatment of primary immunodeficiency: a case history	
Правила для авторов	171		

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ СПОРАДИЧЕСКОГО ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

¹УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Беларусь

²Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь

³Научно-практический центр медицинской помощи детям с
пораками развития черепно-лицевой области и врожденными
заболеваниями нервной системы, г. Москва, Россия

В настоящее время у белорусских пациентов в возрасте до 19 лет наблюдается преимущественно спорадический, или криптогенный папиллярный рак щитовидной железы (ПРЦЖ). Целью исследования стал ретроспективный анализ результатов лечения этого заболевания в двух временных периодах: 1986-2003 и 2004-2010 гг. (до и после принятия отечественных стандартов лечения) и рассмотрение факторов, ассоциированных с рецидивами карциномы.

Собрана информация о 210 детях и подростках, оперированных в 1986-2010 гг. в Республиканском центре опухолей щитовидной железы (г. Минск). Были пересмотрены все микропрепараты и заново определена стадия распространения опухолевого процесса в соответствии с требованиями классификации рTNM (7-я редакция).

Возврат заболевания наблюдается преимущественно у пациентов, оперированных в детском возрасте. Возникновение рецидива ПРЦЖ на фоне узлового зоба в остатках щитовидной железы было закономерным явлением у пациентов, подвергшихся органосохранному лечению. У большинства детей, оперированных в 1986-2003 гг., размер опухоли превышал 10 мм, что, возможно, связано со слабой технической оснащённостью и отсутствием онкологической настороженности у врачей общей лечебной сети. Ситуация значительно улучшилась после 2004 г., когда у половины исследованных пациентов (детей – 50%, подростков – 46,1%) ПРЦЖ верифицирован на стадии микрокарциномы (размер узла до 10 мм). По морфологическим параметрам между двумя возрастными группами (детьми и подростками до и после 2004 г.) разницы не отмечено.

Высокий метастатический потенциал ПРЦЖ и склонность к экстратиреоидному распространению вне зависимости от локализации в доле (долях) ограничивает выбор хирургического лечения. Стандартным по объёму хирургическим вмешательством может считаться только тотальное удаление щитовидной железы в едином блоке с лимфатическими узлами VI уровня с двух сторон и селективной диссекцией ипсилатеральных парааюгулярных лимфатических узлов II-IV уровней.

Ключевые слова: папиллярный рак, щитовидная железа, дети и подростки.

Введение

Высокодифференцированная карцинома, к разновидности которой относится и папиллярный рак щитовидной железы (ПРЦЖ), у детей и подростков имеет хороший прогноз [1-3]. Данный вывод сохраняет актуальность с середины 50-х годов прошлого века [4]. Как было показано

во многих исследованиях [1-9], частота летальных исходов, связанных с распространением этого опухолевого процесса, ничтожна (например, в США [9] 5-летняя общая выживаемость детей и подростков, получавших лечение по поводу ПРЦЖ, составила 98%, 15-летняя – 97% и 30-летняя – 91%). Поэтому конечной целью лече-

ния можно считать не увеличение продолжительности жизни, а профилактику рецидивов и/или прогрессирования карциномы.

Во многом благоприятное течение заболевания зависит от биологических свойств новообразования. Как известно, ПРЦЖ развивается из незначительно пролиферирующих клеток, обладающих, к тому же, эндокринной активностью и, следовательно, по-прежнему находящихся под контролем гипоталамо-гипофизарной системы [10]. Несомненно, лучший по сравнению с большинством других злокачественных новообразований прогноз при ПРЦЖ также обеспечивается за счет комплекса мероприятий с включением хирургического, радиологического и терапевтического лечения [11, 12]. Также у части пациентов даже после расширенного оперативного вмешательства, курсов терапии ^{131}I и пожизненной супрессивной гормонотерапии препаратами тироксина наблюдается возврат заболевания, как правило, в форме поражения регионарных лимфатических узлов и/или легких [1-8, 11, 12].

С конца 80-х годов прошлого века в большинстве хирургических центров [2, 3, 5, 6, 13, 17, 18] при лечении ПРЦЖ у детей и подростков стали практиковать тотальную тиреоидэктомию с обязательным иссечением пре- и паратрахеальных лимфатических узлов шеи с обеих сторон (остальные группы лимфатических узлов удалялись по показаниям). В Республике Беларусь с 2004 г. в качестве стандарта лечения была принята тотальная тиреоидэктомия с одномоментной селективной лимфаденэктомией VI и II-IV уровней клетчатки шеи с двух сторон [19]. Предполагалось, что более агрессивное хирургическое вмешательство не только даст возможность установить стадию опухолевого процесса, но и позволит уменьшить (предотвратить) рецидивы, которые нередко наблюдались в отдаленном периоде после лечения детей и подростков с ПРЦЖ, развившемся в результате аварии на ЧАЭС [6].

В настоящее время у белорусских пациентов в возрасте до 19 лет наблюдается пре-

имущественно спорадический, или криптогенный ПРЦЖ (пост-Чернобыльские, или техногенные карциномы в этой возрастной группе закончились в 2005 г., количество ятрогенных (после терапевтического наружного облучения) и генетически детерминированных карцином всегда составляло единичные наблюдения). Поэтому целью исследования стал ретроспективный анализ результатов лечения именно криптогенного ПРЦЖ в двух временных периодах: 1986-2003 и 2004-2010 гг. (до и после принятия стандартов лечения) и рассмотрение факторов, ассоциированных с рецидивами этого заболевания.

Материал и методы исследования

Собрана информация о 210 детях и подростках, оперированных в 1986-2010 гг. в Республиканском центре опухолей щитовидной железы. Из них после 1 апреля 1987 г. родились 202 пациента. Еще 8 больных, хотя и появились на свет за период с ноября 1973 г. по сентябрь 1985 г., но получили хирургическое лечение до мая 1990 г. (включены в «спорадический» ПРЦЖ из соображений, что минимальный латентный период для развития пост-Чернобыльского ПРЦЖ [6] составил 4 года). Были пересмотрены все микропрепараты указанных детей и подростков, и заново определена стадия распространения опухолевого процесса в соответствии с требованиями классификации pTNM (7-я редакция) [20].

Появление опухоли на месте удаленной щитовидной железы можно называть рецидивом только после лечения в объеме тотальной тиреоидэктомии и, в ряде случаев, еще абляции остатков ткани щитовидной железы радиоактивным йодом [5]. Когда выполнялась лобэктомия или гемитиреоидэктомия, а в период послеоперационного наблюдения очаг опухоли обнаруживался и во второй доле, окончательное стадирование процесса происходило по результатам повторного вмешательства – в некоторых случаях имело место интратиреоидное билатеральное метастазирование, в других – мультифокальный синхронный или

метахронный рост. С точки зрения анализа бессобытийной выживаемости наблюдения метахронного билатерального ПРЦЖ также рассматривались в рубрике «рецидив». Стадия распространения опухоли менялась и в том случае, если после радикального хирургического лечения и первого сканирования с изотопом ^{131}I (радийодтест) обнаруживались метастазы в лимфатических узлах и легких или других органах – такого рода изменения мы относили к первичному процессу и не рассматривали как рецидив или прогрессирование. Но если с помощью сонографии или повторного радийодтеста визуализировались новые очаги опухолевого роста спустя 6 месяцев и более после радикального хирургического лечения и первого радийодтеста, то они рассматривались уже как рецидив ПРЦЖ [5, 11].

Статистическую обработку данных осуществляли с применением точного теста Фишера, теста χ^2 и Манна-Уитни. Результаты сравнения считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа выживаемости использовался метод Kaplan-Meier: продолжительность безрецидивного и бессобытийного периода рассчитывалась от даты завершения лечения до обнаружения рецидива или до потери контакта с пациентом.

Результаты исследования

Локальный рецидив или метастазы в лимфатических узлах и/или внутренних органах отмечены всего у 8 пациентов со sporadическим ПРЦЖ (3,3%). Возврат заболевания наблюдался преимущественно у пациентов, оперированных в детском возрасте (из 8 наблюдений только у двоих подростков зафиксированы рецидивы). Обращает внимание, что оптимальное (с сегодняшних позиций) первичное хирургическое лечение (тотальная тиреоидэктомия с одномоментной центральной и двусторонней латеральной лимфаденэктомией) выполнено только у подростков.

Таким образом, общая выживаемость при sporadическом ПРЦЖ составила $87,3\% \pm 7,2\%$ (медиана наблюдения –

8,61 лет). Из зарегистрированных 226 пациентов умерло трое по причине острой коронарной недостаточности (2) и ятрогенных осложнений хирургического лечения (острая кровопотеря в результате интраоперационной травмы сосудов и ишемический инсульт в исходе двусторонней перевязки сонных артерий). Бессобытийная выживаемость для когорты криптогенного ПРЦЖ составила $76,7\% \pm 7,8\%$ (медиана наблюдения – 6,58 лет). Показатель безрецидивной выживаемости был несколько выше: $85,1\% \pm 6,2\%$ (медиана наблюдения – 6,58 лет) соответственно.

Нельзя сказать, чтобы ПРЦЖ в группе пациентов с рецидивом заболевания имел более агрессивные клинкоморфологические характеристики (таблица). Исключение составили такие особенности, как 100% лимфососудистая инвазия и метастатическое поражение лимфатических узлов, а также более высокая частота мультифокального роста ($p = 0,0491$).

Из 210 детей и подростков до 01.01.2004 г. прооперировано 54 пациента, и у 14 из них (25,9%) операции на щитовидной железе выполнялись в объеме, меньшем тотальной тиреоидэктомии. Выбор операции на щитовидной железе, по-видимому, определялся размером опухолевого узла, но по результатам морфологического исследования у одного ребенка и одного подростка имелось интратиреоидное распространение, у 4 детей и одного подростка – экстра-тиреоидный рост, у остальных 7 детей стадию процесса установить не удалось (pTx). В дальнейшем повторные хирургические вмешательства с удалением остатков щитовидной железы и лимфатических узлов потребовались 11 больным, но всего у 6 из них морфологическое исследование показало прогрессирование опухолевого процесса. Очаги ПРЦЖ обнаруживались: в лимфатических узлах и в легких ($n=3$); только в легких ($n=1$); у двух пациентов развился метахронный билатеральный рак с метастазами в лимфатических узлах ($n=1$) и легких ($n=1$). Например, у одной пациентки в 4-летнем возрасте выполнялось хирургическое ле-

Таблица – Сравнение рецидивного и безрецидивного спорадического ПРЦЖ

Параметр	рецидив (n=8)	без рецидива (n=202)	p*
	1 группа	2 группа	
Демографические показатели			
Возраст (M±σ), лет	11,2±4,4	14,5±2,8	0,0019
Соотношение по полу (ж:м)	1,7:1	3,1:1	
Макроскопическое описание			
Размер опухоли Me (min–max), мм ≥11 мм	16,5 (3–27) 5 (62,5%)	12,0 (2–100) 115 (56,9%)	
Локализация в органе (вид на срезе) под капсулой	5 (62,5%)	128 (63,4%)	
внутри доли	2 (25,0%)	61 (30,2%)	
перешеек	1 (12,5%)	13 (6,4%)	
Распространение опухоли			
Местное, N0:	0	58 (28,7%)	
Локальное, N1	8 (100,0%)	144 (71,3%)	
N1a	3 (37,5%)	47 (23,3%)	
N1b одностороннее	3 (37,5%)	74 (36,6%)	
N1b двустороннее	2 (25,0%)	23 (11,4%)	
Органное (легкие), M1	0	5 (2,5%)	
Морфологические особенности			
Доминирующая архитектура:			
папиллярная	2 (25,0%)	84 (41,6%)	
фолликулярная	4 (50,0%)	81 (40,1%)	
солидная	2 (25,0%)	37 (18,3%)	
Вариант карциномы:			
классический	3 (37,5%)	93 (40,0%)	
фолликулярный	3 (37,5%)	35 (17,3%)	
монофокальный, ДСВ-подобный	2 (25,0%)	27 (13,4%)	
высококлеточный	0	25 (12,4%)	
солидный	0	19 (9,4%)	
онкоцитарный + светлоклеточный	0	3 (1,5%)	
Особенности роста			
Мультифокальный	2 (25,0%)	8 (4,0%)	0,0491
Инфильтративный:			
внутриорганый (pT1–T2)	1 (12,5%)	53 (26,2%)	
рост за пределы капсулы (pT3–T4)	3 (37,5%)	68 (33,7%)	
pTx	2 (25,0%)	29 (14,3%)	
Инкапсулированный (pT1, pT2, pTx)	0	25 (12,4%)	
ДСВ-вовлечение (pT1–pTx)	2 (25,0%)	27 (13,4%)	
Особенности стромы:			
рассеянные очаги фиброза	4 (50,0%)	95 (47,0%)	
склероз междольковых перегородок	0	52 (25,7%)	
массивные отложения в центре опухоли	4 (50,0%)	55 (27,2%)	
Инвазия кровеносных сосудов	3 (37,5%)	30 (14,8%)	
Инвазия лимфатических сосудов	8 (100,0%)	138 (68,3%)	
Фоновая патология			
аутоиммунный тиреоидит	0	55 (27,2%)	0,0318
фолликулярная аденома	0	3 (1,5%)	
узловой зоб	2 (25,0%)	6 (3,0%)	
Безрецидивный период Me (min–max), мес	54,0 (9,3–161,8)	69,6 (20,2–318,3)	

Примечание: *p – уровень значимости различий между группами; показаны статистически значимые данные

чение в объеме резекции доли щитовидной железы с опухолью размером 15 мм с одномоментным удалением метастатических лимфатических узлов (одного паратрахеального, уровень VI, и одного параюгулярного, уровень IV). Спустя 6 лет при контрольном осмотре обнаружен рецидив – макростаза с экстранодальным ростом в лимфатических узлах паратрахеальной клетчатки и в ипсилатеральных лимфатических узлах II-III уровней. Последующий радиодтест показал наличие двусторонних легочных метастазов. Больная получила суммарный курс радиойодтерапии 27,374 МБк, в настоящее время находится в ремиссии.

После 01.01.2004 г. прооперировано 156 пациентов. Из них у 23 мальчиков и девочек выполнялись операции в объеме, меньшем тотальной тиреоидэктомии (14,7%). Среди них было 6 детей и 10 подростков с интратиреоидным распространением ПРЦЖ, один ребенок с опухолью, прорастающей за пределы капсулы щитовидной железы, 3 детей и 3 подростков, у которых стадию процесса определить не удалось (pTx). Повторные вмешательства проводились у 8 человек, но рецидивов и метастазов в удаленном материале не отмечено. С другой стороны, у двух больных, радикально оперированных в 2006 и 2008 гг., развился местный рецидив (изначально был диагностирован диффузно-склеротический вариант ПРЦЖ с экстраиреоидным распространением в мышцы) и прогрессирование в форме метастазов в ипсилатеральных лимфатических узлах II уровня (не удалялись во время первой операции).

У трех из 4 детей (возраст до 15 лет), оперированных в 1986-2003 гг., размер опухоли превышал 10 мм, что, возможно, связано со слабой технической оснащённостью и отсутствием онкологической настороженности у врачей общей лечебной сети. Ситуация значительно улучшилась в 2000-х годах, и после 2004 г. можно видеть, что приблизительно у половины исследованных пациентов (детей – 50%, подростков – 46,1%) ПРЦЖ верифицирован на стадии микрокарциномы (размер узла до

10 мм). По морфологическим параметрам между двумя возрастными группам разницы не отмечено: и до, и после 2004 г. у детей доминировала фолликулярная архитектура (46,7% и 38,7% соответственно), у подростков – сосочковая (55,6% и 48,9%); как правило, опухоль имела классический вариант строения (смещение в различных пропорциях папиллярных, фолликулярных и солидных структур) вне зависимости от возраста пациентов (35,6 – 37,1% у детей, 33,3 – 57,4% у подростков); как правило, для карциномы характерен инфильтрирующий рост с инвазией лимфатических (85,5 – 91,1% у детей, 77,8 – 84,0% у подростков) и кровеносных сосудов (у детей, оперированных до 2004 г., мелкие вены чаще вовлекались в процесс, $p=0,008$).

Интересно, что двусторонние параюгулярные метастазы обнаружены у 21 пациента (8 мальчиков и 13 девочек). Анализ клинических и морфологических особенностей показал, что практически у всех этих больных наблюдалось минимальное экстраиреоидное распространение (только у троих стадию процесса не удалось установить, но, вероятно, и у них наблюдался тот же феномен). Среди вариантов строения встречались солидный ($n=2$), фолликулярный ($n=3$), высококлеточный ($n=3$), классический ($n=5$) и диффузно-склеротический вариант ПРЦЖ ($n=8$). Любопытно, что билатеральное поражение имело место только у 3 (14,3%) из 21 больного. В зависимости от распространенности опухолевого процесса удаляли от 15 до 87 лимфатических узлов, причем метастазы обнаруживались от 8 до 77 лимфоузлах (у большинства пациентов определялся экстранодальный рост ($n=14$) либо макростаза с тотальным вытеснением лимфоидной ткани ($n=6$); только в одном наблюдении имелись множественные микрометастазы). Т.о., двустороннее поражение лимфатических узлов II-IV уровней чаще встречается у детей с опухолью, прорастающей капсулу щитовидной железы, особенно, если имеется диффузно-склеротическое распространение карциномы.

Вопрос о клиническом течении и выборе лечебной тактики при различных этиологических формах ПРЦЖ у детей и подростков остается предметом дискуссии. J.K. Harness с соавторами сообщили о нескольких сериях пациентов, леченных ими в 40-60-х годах и 70-80-х прошлого века по одной и той же методике: тотальная тиреоидэктомия, шейная диссекция лимфатических узлов (от ограниченной до радикальной) и абляция остатков тиреоидной ткани радиоактивным йодом. В ранних наблюдениях у половины детей и подростков отмечался радиогенный анамнез [7]. В последней серии [8] только один ребенок подвергся в детстве облучению, что закономерно, поскольку лучевая терапия в США перестала применяться по поводу доброкачественных заболеваний головы и шеи. Из других отличий обозначены значительное снижение числа опухолей с экстраиреоидным ростом (было 31%, стало 6%) и уменьшение количества пациентов с метастазами в легких (было 19%, стало 6%). Летальность составила 2,2% в поздних наблюдениях против 5,2% в ранних [7,8]. Интересно, что частота метастазов в лимфатических узлах не изменилась (88%) и, хотя местных рецидивов отмечено не было, но имелось прогрессирование в лимфатических узлах (21%) и легких (еще 16%).

Схожий уровень прогрессирования (34%) отмечен P.W. Grigsby с соавторами при анализе больных, развитие ПРЦЖ у которых не было связано с радиацией. Из 56 детей и подростков у 48 больных выполнялась тотальная тиреоидэктомия, у 4 – субтотальная тиреоидэктомия и у остальных – лобэктомия. Лимфаденэктомии варьировали от эксцизионной биопсии (n=27) до радикальной (n=3) и модифицированной радикальной диссекции (n=9). При возникновении прогрессирования метастазы в лимфатических узлах или легких имели место у 7 из 10 пациентов (70%), получавших постоперационную радиотерапию, и у 12 из 46 больных (26%), которым дополнительное лечение не проводилось. С другой стороны, ни у одного больного с интраирео-

идной локализацией карциномы признаков прогрессирования не выявлено [21].

По данным Республиканского центра опухолей щитовидной железы [6] большинство пациентов в возрасте до 15 лет (57,6%), поступивших на лечение по поводу техногенного (пост-Чернобыльского) ПРЦЖ, прооперированы в объеме тотальной тиреоидэктомии. Также у подавляющего числа из них (82,1%) произведены шейные лимфодиссекции (односторонние радикальные модифицированные (27,8%), двусторонние (21,3%), только центральные – 33%). После операций с целью абляции остатков ткани щитовидной железы и органных метастазов применялась радиотерапия. Супрессивная терапия тироксина проводилась у всех детей независимо от характера произведенной операции. Тем не менее, возобновление опухолевого роста диагностировано у 27,4% детей (в 12,7% наблюдений выявлены отдаленные метастазы, у 9,5% – развились рецидивы заболевания и у 5,2% – сочетание метастазов в отдаленных органах с локальным и регионарным прогрессированием карциномы). Однако показатели пяти и десятилетней выживаемости составили $99,3 \pm 0,3\%$ и $98,6 \pm 0,5\%$ соответственно [6].

Если сравнить все вышеперечисленные работы по исходу оперативного лечения и связать повышенную частоту прогрессирования с этиологией ПРЦЖ, то создается впечатление, что радиогенный рак более агрессивен, чем спонтанный, хотя эта гипотеза не нашла подтверждения в эпидемиологических работах [22]. В ранее опубликованном собственном исследовании в группе пациентов со спонтанным (спорадическим, криптогенным) ПРЦЖ всего у двух из 94 пациентов, проходивших лечение в 2005-2008 гг., наблюдались рецидивы в ложе щитовидной железы и метастаз в лимфатическом узле клетчатки шеи II уровня [23]. Сравнение техногенного и криптогенного ПРЦЖ, хотя и не прямое, показывает, что опухоли, развитие которых связано с аварией на Чернобыльской АЭС, чаще протекают с органным метастазированием.

Заключение

Радикальной при ПРЦЖ у детей и подростков будет считаться только такая операция, при которой полностью удаляются опухолевый очаг (очаги) вместе с пораженными тканями и зоной возможного регионарного метастазирования. Небольшие по размеру карциномы могут прорасти за пределы капсулы щитовидной железы, а метастазы в лимфатических узлах часто не изменяют их форму и размер. Следовательно, до- и интраоперационных находок нередко недостаточно, чтобы определить стадию распространения карциномы. Высокий метастатический потенциал ПРЦЖ и склонность к экстрагиреоидному распространению вне зависимости от локализации в доле (долях) при верифицированном диагнозе до операции ограничивает выбор хирургического лечения. Как уже обсуждалось, в задачи первичного лечения входит минимизация риска прогрессирования и обеспечение наилучших условий для динамического наблюдения за больными. С этих позиций стандартным по объёму хирургическим вмешательством может считаться только тотальное удаление щитовидной железы в едином блоке с лимфатическими узлами VI уровня с двух сторон и селективной диссекцией ипсилатеральных параюгулярных лимфатических узлов II-IV уровней. Польза от выполнения радикальных расширенных операций, когда с профилактической целью удаляется и контралатеральная параюгулярная жировая клетчатка с лимфатическими узлами, менее очевидна – во всяком случае, в собственном материале прогрессирование после органосохраняющих операций наступало только в ипсилатеральных лимфатических узлах II-IV уровней. С другой стороны, нельзя игнорировать тот факт, что у каждого 10 больного криптогенным ПРЦЖ обнаруживаются двусторонние параюгулярные метастазы. Из них ипсилатеральные метастазы, как правило, с тотальным вытеснением лимфоидной ткани и, нередко, с экстранодальным ростом; контралатеральные – микрометастазы в виде псаммомных телец и/или опухолевых комплексов в

субкапсулярных и/или радиальных синусов единичных лимфатических узлов.

Статья подготовлена в рамках выполнения проекта МНТЦ В-1910

Библиографический список

1. Clinical features, treatment, and long-term outcome of papillary thyroid cancer in children and adolescents without radiation exposure / Y. Enomoto [et al.] // *World J Surg.* – 2012. – Vol. 36. – P. 1241-1246.
2. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients / M.E. Dottorini [et al.] // *J Nucl Med.* – 1997. – Vol. 38. – P. 669-675.
3. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008 / I.D. Hay [et al.] // *World J Surg.* – 2010. – Vol. 34. – P. 1192-1202.
4. Sloan, L.W. Of the origin, characteristics and behavior of thyroid cancer / L.W. Sloan // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* – 1954. – Vol. 14. – P.1309-1335.
5. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults / C.A.W. Dinauer [et al.] // *Clinical Endocrinology.* – 1997. – Vol. 49. – P. 619-628.
6. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus / Y.E. Demidchik [et al.] // *Annals of surgery.* – 2006. – Vol. 243, №4. – P. 525-532.
7. Harness, J.K., Childhood Thyroid Carcinoma / J.K. Harness, N.W. Thompson, R.H. Nishiyama // *Arch Surg.* – 1971. – Vol. 102, №4. – P.278-284.
8. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents / J.K. Harness [et al.] // *World J. Surg.* – 1992. – Vol. 16. – P. 547-554.
9. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients / A.R. Hogan [et al.] // *Journal of Surgical Research.* – 2009. – Vol. 156. – P. 167-172.
10. Haymart, M.R. Understanding the relationship between age and thyroid cancer / M.R. Haymart // *The oncologist.* – 2009. – Vol. 14. – P. 216-221.

11. Dinauer, C. Thyroid cancer in children / C. Dinauer, G.L. Francis // *Endocrinol Metab Clin N Am.* – 2007. – Vol. 36. – P. 779-806.
12. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children / B. Jarzab [et al.] // *Eur J Nucl Med.* – 2000. – Vol. 27. – P. 833-841.
13. The role of a more extensive surgical approach in the initial multimodality management of papillary thyroid cancer in children / R. Savio [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2005. – Vol. 40, №11. – P. 1696-1700.
14. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer / K.Y. Bilimoria [et al.] // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 246, №3. – P. 375-381.
15. Revised American Thyroid Association management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D.S. Cooper [et al.] // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19, №11. – P. 1167-1214.
16. Hay, I.D. The coming of age of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected neck nodal metastases in well-differentiated thyroid carcinoma / I.D. Hay, J.W. Charboneau // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96, №9. – P. 2717-2720.
17. Dralle, H. Primary surgery for differentiated thyroid cancer in the new millennium / H. Dralle, A. Machens // *J Endocrinol Invest.* – 2012. – Vol. 35, №6 (Suppl). – P. 10-15.
18. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents / L. Lazar [et al.] // *The Journal of Pediatrics.* – 2009. – №5. – P. 708-714.
19. Протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований в системе Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.02.2004 №76А / Минск, 2004.
20. American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual, seventh edition. Springer, New York, 2010.
21. Childhood and adolescent thyroid carcinoma / P.W. Grigsby [et al.] // *Cancer.* – 2002. – Vol. 95, №4. – P. 724-729.
22. Viswanathan, K. Childhood thyroid cancer. Characteristics and long-term outcome in children irradiated for benign conditions of the head and neck / K. Viswanathan, T.C. Gierlowski, A.B. Schneider // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 1994. – Vol. 148, №3. – P. 260-265.
23. Clinical and pathologic features of “sporadic” papillary thyroid carcinoma registered in 2005-2008 years in children and adolescents of Belarus / M.V. Fridman [et al.] // *Thyroid.* – 2012. – Vol. 22, № 10. – P. 1016-1024.

M. Fridman, S. Mankovskaya, N. Savva, Yu. Demidchik.

SPORADIC PAPILLARY THYROID CARCINOMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: THE RESULTS OF TREATMENT

Nowadays in the Belarusian patients under the age of 19 years mainly sporadic, or cryptogenic papillary thyroid cancer (PTC) is observed. The aim of the study was a retrospective analysis of the results of treatment of this disease during two periods: 1986-2003 and 2004-2010 years (before and after the adoption of national standards of treatment) and consideration of factors associated with carcinoma recurrence.

Two hundred and ten children and adolescents operated during 1986-2010 in Republican Center of thyroid tumors (Minsk) were put under investigation. All the histological slides were reviewed and the tumor stage was redefined in accordance with the classification of pTNM (7th edition).

Disease recurrence occurs predominantly in patients operated in childhood. Relapse of PTC on a background of nodular goiter in the remnants of the thyroid gland was a natural phenomenon in patients undergoing organ-saving treatment. In most children operated during the years

1986-2003 tumor size was greater than 10 mm, which is probably due to the lack of technical equipment or oncological alertness of specialist worktd in general health service. The situation has improved considerably since 2004, when half of the patients (50% of children and - 46.1% of adolescents-) were diagnosed with microcarcinoma (nodule size ≤ 10 mm). Between patients in two age groups (children and adolescents before and after 2004), morphological changes were insignificant.

High metastatic potential of PTC with proclivity for extrathyroidal extension limits the choice of surgical treatment. Only total thyroidectomy combined with the removal of central cervical lymph nodes (VI level) and selective dissection of ipsilateral cervical lymph nodes (II-IV levels) recommended as a treatment of choice for children and adolescents with PTC.

Key words: *papillary carcinoma, thyroid, children and adolescents.*

Поступила 28.02.2014