

ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

УДК 616.441-006.6-031.82-053.2-07-089.87

МНОГОУЗЛОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ: СТРУКТУРА, ДИАГНОСТИКА, ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Д.А. Морозов, Ф.К. Напольников

Саратовский государственный медицинский университет

Математическое моделирование позволило достоверно определить зависимость вероятности рецидива МПЩЖ от морфологического варианта и гетерогенности узлов, поражения одной или нескольких анатомических долей органа и объема резекции щитовидной железы. Предложенная модель выбора хирургической тактики позволила достоверно точно установить объем операции при различных вариантах МПЩЖ и снизить риск рецидива заболевания до минимума.

The mathematical correlation between recurrent of multimodular goiter and morfological and geterogenic nodular, the damage own ore more anatomic site of thyroid, and volume of resection of thyroid was found. Suggested model of the surgical treatment allow identifying the volume of thyroid resection in different forms of multimodular goiter and decreasing risk of the recurrent disease to minimum.

Многоузловые поражения щитовидной железы (МПЩЖ) относятся к наиболее распространенным эндокринопатиям у детей [3, 9, 17]. Традиционно МПЩЖ считались стадией узлового зоба, их структура и частота встречаемости различных доброкачественных и злокачественных морфологических форм у детей до настоящего времени изучены недостаточно [8, 16].

До настоящего времени не решены проблемы эффективной дооперационной диагностики морфологических форм МПЩЖ у детей, что связано с разной морфологией узлов в их структуре [1, 2, 5, 10, 18]. В отечественной и зарубежной литературе практически не обсуждаются эффективность применения комплексной ультразвуковой диагностики и тонкоигольной аспирационной биопсии для диагностики гетерогенности МПЩЖ.

Остается открытым вопрос об объеме оперативного вмешательства при МПЩЖ у детей [4, 12, 15]. Не существует обоснованных критериев выбора операции в зависимости от морфологических форм и объема поражения при МПЩЖ у детей [11, 13]. Учитывая высокую частоту послеоперационных рецидивов многоузлового коллоидного пролиферирующего зоба (МКПЗ) и мультифокусного рака щитовидной железы (РЩЖ) у детей, ряд авторов считают единственным адекватным объемом операции тиреоидэктомию [14, 19]. Однако другие считают ее неоправданной [6, 7] в связи с высоким риском послеоперационных осложнений [2] и проблем адекватности заместительной гормональной терапии [20]. Не определено влияние гетерогенности МПЩЖ на объем резекции, а результаты применения органосохраняющих операций малочисленны и противоречивы.

Таким образом, отсутствие единых подходов в классификации МПЩЖ у детей, алгоритмов дооперационной диагностики их морфологических форм и обоснованных критериев выбора операции в совокупности определяют актуальность данной проблемы.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения многоузлового зоба у детей путем оптимизации диагностики и выбора хирургической тактики.

Материалы и методы

Проведен сравнительный проспективный и ретроспективный анализ диагностики, хирургического лечения и его результатов у 70 детей с МПЩЖ в возрасте от 7 до 16 лет (в среднем $13,71 \pm 2,67$ года) в период с 1990 по 2005 год. Соотношение больных мужского и женского пола – 1 : 4,35. МПЩЖ составили 25,09% от общего числа больных, оперированных по поводу тиреоидной патологии. Максимальный размер узлов колебался от 1,5 до 5,5 см ($2,84 \pm 1,06$ см). Продолжительность консервативной терапии составляла от 3 до 48 месяцев ($19,15 \pm 9,5$ месяцев).

РЩЖ (n = 33) был представлен высокодифференцированными формами, преимущественно папиллярной карциномой (n = 28). Классификация РЩЖ проводилась в соответствии с 6-й разработкой TNM-классификации раковых заболеваний (UICC, 2002).

Все больные были обследованы по единой схеме: клинический осмотр, лабораторная диагностика, ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ) и регионарных лимфатических узлов, дополненное цветной доплеровской визуализацией кровотока и селективной флуометрией, рентге-

нография грудной клетки, радиоизотопная сцинтиграфия ЩЖ (в случаях тиреотоксикоза), биопсия узлов ЩЖ и лимфатических узлов шеи с цитологической верификацией характера поражения.

В ходе клинического осмотра определяли характер и степень увеличения ЩЖ (ВОЗ, 1991). При пальпации узлов регистрировали их размеры, контуры, поверхность, формы, болезненность и подвижность, оценивалось состояние шейных лимфатических узлов. При УЗИ проводили стандартные эховолюмометрию и эхографию ЩЖ. Для каждого узла фиксировались локализация, размеры, контуры, экзогенность, экоструктура, наличие halo-ободка и целостность капсулы. При цветной доплеровской визуализации кровотока рассматривали васкуляризацию каждого узла. При оценке вариантов кровотока использовали оригинальную классификацию типов сосудистых рисунков (2000). В ходе селективной флоуметрии регистрировали максимальную систолическую, минимальную диастолическую скорости кровотока и индекс резистивности по четырем основным тиреоидным артериям.

Радионуклидное сканирование ЩЖ производилось с использованием туморнеспецифического радиофармпрепарата «^{99m}Tc-пертехнетат» (доза 32–40 Мбк).

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узлов ЩЖ выполнялась иглами диаметром 0,8 мм. Из 353 анализируемых узлов 41,64% пунктированы под ультразвуковым контролем. Произведена последовательная пункция каждого узла размером более 5 мм. При пункции узлов менее 1 см забор материала осуществлялся из центра образования, при кистозно-солидной структуре узла выполнялась биопсия солидного компонента. В узлах более 1 см забор материала происходил из нескольких солидных участков. Информативность пункта оценивалась по критериям J. Hamburger (1990). Информативные пункты разделяли на доброкачественные изменения, подозрительные на злокачественные и злокачественные изменения (Gharib H., 1997; Burch H.B., 1996).

При послеоперационном гистологическом исследовании регистрировалась гистологическая форма каждого узла МПЩЖ согласно Международной гистологической классификации опухолей ЩЖ (ВОЗ, 1986).

Всем пациентам выполнены экстракапсулярные резекции ЩЖ различного объема. При отсутствии необходимости биопсии регионарных лимфатических узлов или футлярно-фасциального иссечения клетчатки шеи резекции произведены субфасциально, в иных случаях экстрафасциально. Были выполнены: тиреоидэктомия (n = 35) – экстракапсулярное суб- или экстрафасциальное удаление всей паренхимы ЩЖ; субтотальная резекция ЩЖ (n = 29) экстракапсулярное суб- или экстрафасциальное удаление ЩЖ с сохранением тиреоидного остатка объемом до 10 мл; гемитиреоидэктомия (n = 6) экстракапсулярное суб- или экстрафасциальное удаление одной анатомической доли ЩЖ и перешейка.

Статистический анализ сделан с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, 1999). Формирование групп проводилось в режиме стратифицированной рандомизации (стратификация по объему поражения). Для сравнения групп по качественным признакам использовали точный критерий Фишера, χ^2 с поправкой Йетса. При анализе количественных

данных определяли их вид распределения (критерий Шапиро–Уилка). Для сравнения выборок по количественным признакам использовали критерий Вилкоксона. С целью прогнозирования рецидивов заболевания делали многофакторный логистический регрессионный анализ. Критический уровень статистической значимости принят за 0,05.

Результаты и их обсуждение

Анализ структуры многоузловых поражений ЩЖ у детей

МПЩЖ включали в себя три морфологические группы: неопухолевые поражения (50%), представленные многоузловым коллоидным пролиферирующим зобом (МКПЗ), опухоли ЩЖ (20,4%), преимущественно РЩЖ, и сочетанные поражения (29,6%) – каждый узел МПЩЖ имел свою морфологическую природу (табл. 1).

В соответствии с поставленными задачами больные были условно разделены на две группы: с многоузловым поражением одной анатомической доли (n = 40) и нескольких анатомических долей (n = 30). Анализ структуры МПЩЖ по сформированным группам показал, что МКПЗ в обеих группах представлен практически равнозначно, однако выявлено достоверно более частое поражение обеих долей органа опухолями щитовидной железы (33,3% против 7,5%) и локализация сочетанных поражений в одной доле (32,2% против 23,3%).

РЩЖ (n = 15) у пациентов с МПЩЖ представлен высокодифференцированными формами. При поражении одной анатомической доли папиллярный РЩЖ выявлен у 12 больных: T_1 – у 7, T_2 – у 3, T_3 – у 2 (T_m – у 2). Фолликулярная карцинома диагностирована у 3 детей: T_1 – у 2, T_2 – у 1 (T_m – у 1). При поражении нескольких анатомических долей мультифокусный рост папиллярного РЩЖ выявлен у 10 больных, в структуре сочетанных поражений – у 6 детей: T_1 – у 5, T_2 – у 8, T_3 – у 3. Мультифокусного роста фолликулярной карциномы обнаружено не было, в структуре сочетанных поражений фолликулярный РЩЖ T_2 диагностирован у 1 ребенка. Регионарное метастазирование папиллярной карциномы выявлено в 25% наблюдений с поражением лимфатических узлов VI уровня (N_{1a}), отдаленного метастазирования не было. Регионарного и отдаленного метастазирования фолликулярного РЩЖ не обнаружено. Во всех наблюдениях РЩЖ диагностирована I стадия заболевания.

При сочетанных поражениях одной доли ЩЖ (n = 13) вне зависимости от количества узлов только один узел имел опухолевую природу. У пациентов данной группы были выявлены сочетания МКПЗ с папиллярной карциномой T_1 , T_2 , T_3 и фолликулярной карциномой T_1 . В группе сочетанных поражений нескольких анатомических долей (n = 7) билатеральное опухолевое поражение диагностировано у 4 пациентов с конгломератным зобом. В обеих группах превалировала комбинация – МКПЗ и папиллярный рак (76,3%).

Анализ морфологической природы каждого узла в структуре многоузлового поражения показал, что МПЩЖ являлись гетерогенным заболеванием. При анализе структуры сочетанных поражений ЩЖ в обеих группах превалировала комбинация «МКПЗ и папиллярный РЩЖ» (76,3%).

Анализ лечебно-диагностической тактики при многоузловых поражениях ЩЖ у детей

При клиническом осмотре больных с многоузловым поражением одной анатомической доли ЩЖ (n

= 40) МПЩЖ выявлены у 27 пациентов (67,5%), в группе детей с поражением нескольких анатомических долей ЩЖ ($n = 30$) – у 13 (43,3%).

Анализ частоты встречаемости вариантов контура, консистенции и подвижности узлов различного генеза достоверных различий не выявил ($p = 0,0581$; $0,4373$; $0,3001$ соответственно). Бугристая поверхность узла чаще соответствовала опухолям ЩЖ ($p = 0,0001$). Значимых различий частот встречаемости данного признака между РЩЖ и аденомами не было ($p = 0,6490$). Однако при высокой специфичности данного критерия в обеих группах (85,5% и 96,1%) его чувствительность равна 63,2% и 26,3%. Вероятность опухоли ЩЖ при бугристой поверхности узла составляла в среднем 75%.

При оценке гетерогенности клинических характеристик узлов в каждой из форм МПЩЖ с поражением одной анатомической доли ЩЖ узлы с различными признаками выявлены в 25% МКПЗ, 25% РЩЖ и 66,7% сочетанных поражений. В группе детей с поражением нескольких анатомических долей ЩЖ различные характеристики узлов обнаружены в 36,4% МКПЗ, 20% РЩЖ и в 85,7% сочетанных поражений, включая конгломератный зоб. В 2 наблюдениях мультифокусных аденом ЩЖ гетерогенности клинических характеристик не установлено.

Диагностическая чувствительность клинического осмотра при выявлении сочетанных поражений одной анатомической доли составила 42,1%, специфичность – 87,3%, эффективность – 64,7%; при поражении нескольких долей ЩЖ – 85,7% при специфичности 79,3% и эффективности 82,5%. Вероятность диагностики сочетанного поражения при клиническом осмотре равна 51,62%.

При оценке тиреоидного статуса 97,5% детей имели клинический и лабораторный эутиреоз. Достоверных отличий гормонального статуса от морфологической формы МПЩЖ не выявлено ($p = 0,1357$).

Таким образом, клинический осмотр позволил сформировать группу пациентов с узловым поражением ЩЖ, однако его ценность для диагностики количества узловых образований и их локализации оказалась невысокой. Большинство клинических характеристик узлов не имели достоверно значимых отличий в частоте встречаемости при различном генезе поражения. Достоверная диагностика сочетанных поражений на этапе клинического осмотра была невозможна.

Результаты УЗИ у пациентов с многоузловым зобом

В ходе УЗИ ЩЖ в обеих группах МПЩЖ диагностированы у всех больных. УЗИ с высокой долей статистической достоверности позволило обнаружить все, в т. ч. малые узловые образования в структуре МПЩЖ, в отличие от клинического осмотра ($p = 0,0001$). При пальпации достоверная оценка размеров и количества узлов произведена в 9,2%.

Анализ структуры узлов в обеих группах не выявил различий частот встречаемости однородной и неоднородной структуры в узлах различного генеза ($p = 0,1394$; $p = 0,4716$ соответственно). При анализе эхоплотности гипоехогенная структура узла достоверно чаще встречалась при опухолевом характере поражения ($p = 0,0235$), анэхогенная – соответствовала узлам неопухолевой природы ($p > 0,0001$), изоэхогенная – аденомам ЩЖ ($p = 0,0128$). Использование этих критериев для диагностики характера поражения имело низкие диагностические чувствительность,

специфичность и эффективность (64,7%, 66,1%, 65,4% соответственно). Вероятность опухоли при гипоехогенности узла составляла 35,5%.

Значимых различий частот встречаемости гиперехогенных узлов при поражении различного генеза не выявлено ($p = 0,3528$). Анэхогенные интранодулярные включения достоверно чаще встречались при МПЩЖ ($p = 0,0359$). Чувствительность данного критерия составила 79,2% при специфичности 52,9%. Вероятность неопухолевой природы узла с анэхогенными включениями составила 70,3%. Значимых различий частот встречаемости гипо-, изо- и гиперэхогенных интранодулярных включений в узлах различного генеза не выявлено ($p = 0,4654$; $0,4251$; $0,2285$ соответственно).

Отсутствие или нарушение целостности капсулы узла достоверно чаще встречалось при РЩЖ ($p = 0,0015$), этот критерий имел высокую диагностическую специфичность – 80,9% при чувствительности 64,3%. Вероятность РЩЖ при отсутствии или нарушении капсулы составила 42,9%, при наличии четкой и целостной капсулы в 91,1% можно было судить о его неопухолевой природе.

Регистрация halo-ободка чаще соответствовала МКПЗ (94,4%). Несмотря на высокую диагностическую чувствительность данного критерия (94,4%), его специфичность составила 54,6%. Наличие halo-ободка определяло вероятность МКПЗ в 83,6%, его отсутствие в 80% соответствовало РЩЖ.

Сочетание анэхогенных интранодулярных включений и halo-ободка в структуре МКПЗ установлено в 35,8%, среди РЩЖ в 18,2%. Анализ частот встречаемости данного сочетания в узлах различного генеза значимых различий не выявил ($p = 0,1065$). Сочетание гипоехогенного узла с отсутствием капсулы или нарушением ее целостности достоверно чаще встречалось при РЩЖ (40,9%, $p = 0,0001$). Данное сочетание признаков имело высокую специфичность – 96,2% при чувствительности 40,9%. Вероятность РЩЖ при диагностике данного сочетания составляла 81,8%.

При анализе гетерогенности ультразвуковых характеристик узлов наличие различных характеристик узлов достоверно чаще встречалось при сочетанных поражениях ($p = 0,0038$). Чувствительность этого критерия для диагностики сочетанных поражений одной анатомической доли ЩЖ составляла 83,3% при специфичности метода 67,9%. При поражении нескольких долей чувствительность была равна 100% при специфичности 69,2%. Вероятность сочетанных поражений при гетерогенности ультразвуковых характеристик составляла 53,8%.

Таким образом, УЗИ ЩЖ являлось незаменимым для топической диагностики МПЩЖ и определения размеров узлов. Дифференциальная диагностика характера поражения, в т. ч. и выделение косвенных признаков его морфологической структуры, на данном этапе исследования не имела диагностической значимости.

Результаты цветной доплеровской визуализации кровотока у пациентов с многоузловыми поражениями ЩЖ

Наличие интранодулярного кровотока в 84,6% в обеих группах соответствовало опухолям ЩЖ, I и II типы сосудистого рисунка свидетельствовали об узлах неопухолевой природы (87,2%; $p < 0,0001$). Усиление паренхиматозного кровотока выявлено в 19,1% случаев МКПЗ и в 23,1% наблюдений РЩЖ.

Чувствительность III типа кровотока, как признака РЩЖ, составляла 84,6%, специфичность – 87,2%. Вероятность РЩЖ при наличии интранодулярного кровотока была равна 64,7%.

При анализе гетерогенности различные типы сосудистых рисунков в узлах МПЩЖ у одного пациента соответствовали сочетанным поражениям (90%, $p = 0,0003$).

Диагностическая чувствительность различных типов сосудистого рисунка у одного пациента при диагностике сочетанного поражения одной анатомической доли ЩЖ составляла 90% при специфичности 83,3%. Вероятность сочетанного поражения при гетерогенности сосудистых рисунков была равна 75%.

В группе пациентов с поражением нескольких анатомических долей чувствительность данного метода составила 100% при специфичности 72,2%. Вероятность сочетанного поражения при гетерогенности сосудистых рисунков была равна 54,6%.

Таким образом, цветная доплеровская визуализация кровотока являлась ценным методом косвенной верификации рака ЩЖ в структуре МПЩЖ; анализ гетерогенности сосудистых рисунков был ограничен при верификации групп истинной гетерогенности и многоузлового коллоидного пролиферирующего зоба.

Результаты селективной флоуметрии тиреоидного кровотока у пациентов с многоузловыми поражениями ЩЖ

В группе детей с поражением одной анатомической доли ЩЖ усиление кровотока на стороне поражения соответствовало наличию опухолевого узла или узлов МКПЗ с высокой степенью пролиферативной активности ($p = 0,0012$). При сочетанных поражениях и мультифокусном РЩЖ чаще отмечалось усиление кровотока в верхней щитовидной артерии контрлатеральной стороны ($p = 0,0214$). Достоверной разницы индекса резистивности в зависимости от морфологической природы поражения не выявлено ($p = 0,3214$).

Применение критерия «усиление кровотока на стороне поражения» для диагностики РЩЖ имело низкую чувствительность (66,7%) и специфичность (40%). Вероятность РЩЖ при усилении кровотока на стороне поражения была равна 57,1%.

При билатеральном неопухоловом поражении средние параметры кровотока оставались нормальными. При мультифокусном РЩЖ выявлено симметричное усиление кровотока по всем артериям. При сочетании РЩЖ и МКПЗ кровотоков был ассиметричен за счет усиления справа, что могло определяться преимущественной монолатеральной локализацией опухолевого очага (42,9%). Билатеральное опухолевое поражение (57,1%) не приводило к симметричному увеличению средних показателей. Статистический анализ выявил отсутствие достоверно значимых различий параметров кровотока в различных группах МПЩЖ ($p > 0,05$).

Таким образом, данный метод не имел какой-либо ценности при дифференциальной диагностике характера поражения в структуре МПЩЖ. Статистическое различие параметров кровотока и клинико-морфологической формой поражения не выявлено.

Результаты тонкоигольной аспирационной биопсии у пациентов с многоузловыми поражениями ЩЖ

Проведен анализ результатов ТАБ и цитологического исследования 353 узлов. 41,64% узлов пунктированы под ультразвуковым контролем по методике

полипозиционной тонкоигольной аспирационной биопсии «Free Hand».

Цитологический анализ позволил установить морфологическую природу в 79,2% МКПЗ и в 72,7% РЩЖ. Использование ультразвукового контроля позволило улучшить диагностику с 74,2% до 86,4% при МКПЗ и с 55,6% до 84,6% при РЩЖ, включая фолликулярные карциномы. При МКПЗ ложноотрицательное заключение было основано на наличии признаков высокой пролиферативной активности фолликулярного эпителия с формированием псевдопапиллярных структур. Ложноотрицательные результаты при РЩЖ были связаны с трудностями дифференциальной диагностики фолликулярных неоплазий.

Использование ТАБ при диагностике РЩЖ в структуре МПЩЖ имело высокую диагностическую чувствительность – 88,9% при специфичности 87,5%. Ультразвуковой контроль биопсии позволял достоверно увеличить специфичность методики до 90,4% ($p = 0,0001$). Вероятность РЩЖ при его цитологическом подтверждении была равна 72,7%, наличие МКПЗ при отсутствии цитологической картины РЩЖ встречалось с частотой 95,5%. Наличие сочетанных поражений одной анатомической доли ЩЖ верифицировано у 90,9% пациентов. Цитологическая гетерогенность чаще соответствовала группе сочетанных поражений ($p < 0,0001$).

ТАБ, как метод дооперационной верификации сочетанных поражений одной анатомической доли ЩЖ, имела чувствительность 90,9% при специфичности 88%. Вероятность сочетанных поражений одной анатомической доли ЩЖ при их цитологическом подтверждении была равна 76,9%. При поражении нескольких анатомических долей ТАБ имела абсолютную чувствительность – 100% при специфичности 85%. Вероятность сочетанных поражений при цитологическом подтверждении была равна 66,7%.

Таким образом, ТАБ при МПЩЖ являлась золотым стандартом дооперационной диагностики морфологической природы узлов. Ультразвуковой контроль позволил увеличить специфичность и эффективность данного метода без изменения диагностической чувствительности.

Методика и объемы выполненных оперативных вмешательств у пациентов с МПЩЖ, характеристика ранних послеоперационных осложнений

У пациентов с МПЩЖ все резекции ($n = 70$) выполнены экстракапсулярно. При поражении одной анатомической доли у 77,5% детей – субфасциально, у 22,5% – экстрафасциально. Интраоперационная визуализация п. ресцигенс проведена у 80% пациентов. При билатеральном поражении субфасциально – у 80%, экстрафасциально – у 20% детей. Интраоперационная визуализация п. ресцигенс проведена у 86,7% пациентов.

Объем резекции определялся морфологической формой МПЩЖ, минимальный объем – гемитиреоидэктомией. При полюсном поражении одной анатомической доли в случаях высокодифференцированного РЩЖ T_1 выполняли гемитиреоидэктомию. При локализации РЩЖ T_1 в непосредственной близости к перешейку, а также при любой локализации T_2 выполнялись субтотальные резекции с объемом тиреоидного остатка не более 7 мл верхнего полюса контрлатеральной доли. МКПЗ с локализацией процесса в одной анатомической доле в большинстве случаев являлся показанием к выполнению гемитиреоидэктомии. При сочетанных поражениях объем опе-

ративного вмешательства определялся размерами и локализацией опухолевого узла. В 83,3% случаев выполнена гемитиреоидэктомия, при T_3 – стадии опухоли произведены субтотальные резекции.

При билатеральном поражении органосохраняющие резекции считались возможными при неопухолевом поражении, при сочетанных поражениях с расположением высококодифференцированного РЩЖ T_{1-2} в одной доле. При моностеральном раке ЩЖ T_3 , билатеральном злокачественном поражении любой стадии и конгломератном зобе выполняли тиреоидэктомию. При МКПЗ в 90,9% случаев выполнялась субтотальная резекция ЩЖ (табл. 2).

В структуре осложнений отмечены временный парез n. recurrens и транзиторный гипопаратиреоз. Стойких нарушений не выявлено. Общая частота ранних послеоперационных осложнений при поражении одной анатомической доли составляла 12,5%, при билатеральном поражении – 36,7%. Статистически достоверным являлось увеличение числа ранних послеоперационных осложнений при расширенных резекциях ($p = 0,0038$).

Анализ рецидивов многоузловых поражений ЩЖ

Наблюдение за больными осуществлялось в сроки от 1 месяца до 10 лет.

В группе пациентов с поражением одной анатомической доли частота рецидивов составляла 12,5%. При МКПЗ рецидивов не было. В группе сочетанных поражений в 3 наблюдениях диагностирован отсроченный рост папиллярного РЩЖ в контрлатеральной доле. Ретроспективный анализ лечения больных с рецидивами РЩЖ показал, что 60% первично имели папиллярный рак T_2 , 40% – T_3 . При папиллярном РЩЖ T_1 рецидивов не выявлено.

При билатеральном поражении частота рецидивов составляла 23,3%. В случаях аденом ЩЖ рецидивов не выявлено. В группе сочетанных поражений во всех наблюдениях рецидивировал папиллярный рак. Ретроспективный анализ лечения больных с рецидивами рака ЩЖ показал, что в 3 наблюдениях были выполнены неадекватные объемы резекции в связи с ошибочным стадированием опухоли, отсутствием дооперационного цитологического заключения о морфологии узлов. В 1 случае отмечен рецидив T_2 -папиллярного РЩЖ с моностеральной локализацией опухоли в структуре сочетанного поражения. Большинство рецидивов возникло в период от 1 до 5 лет наблюдения.

Прогнозирование рецидивов заболеваний с учетом морфологического характера поражения и объема оперативного вмешательства

Для прогнозирования возникновения рецидивов МПЩЖ от их морфологической формы и объема операции мы использовали многофакторный логистический регрессионный анализ – связь бинарного признака (вероятность рецидива) с несколькими прогностическими факторами. Результатом анализа являлся расчет оценок регрессионных коэффициентов уравнения $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2$, где b_0 , b_1 , b_2 – регрессионные коэффициенты а X_1 , X_2 – факторы риска, т. е. морфологическая природа поражения и объем оперативного вмешательства.

Были определены значения регрессионных коэффициентов для пациентов с многоузловым поражением одной анатомической доли ($b_0 = -13,513$; $b_1 = -28,848$; $b_2 = 8,05415$) и нескольких анатомических долей ($b_0 = -29,172$; $b_1 = 0,1815$; $b_2 = 30,3083$).

Таким образом, уравнения модели расчета вероятности рецидива при МПЩЖ у детей были построены как:

$$Y = -13,513 + (-28,848 \times X_{\text{операция}}) + (8,05415 \times X_{\text{гистология}}), p = 0,0111;$$

$$Y = -29,172 + (0,1815 \times X_{\text{операция}}) + (30,3083 \times X_{\text{гистология}}), p = 0,0134.$$

Учитывая, что Y является логит-преобразованием вероятности рецидива, данные уравнения были преобразованы:

$$P = \exp(-13,513 + (-28,848) \times X + (8,05415) \times Y) / (1 + \exp(-13,513 + (-28,848) \times X + (8,05415) \times Y));$$

$$P = \exp(-29,172 + (-0,1815) \times X + (30,3083) \times Y) / (1 + \exp(-29,172 + (-0,1815) \times X + (30,3083) \times Y)),$$

где P – риск развития рецидива, X – объем оперативного вмешательства, Y – морфологическая форма заболевания.

Согласно данным моделям рассчитана вероятность рецидива МПЩЖ в зависимости от его морфологической формы и объема оперативного вмешательства.

В группе пациентов с поражением одной анатомической доли ЩЖ после выполнения органосохраняющих операций вероятность риска рецидива МКПЗ была равна 0, при мультифокусном РЩЖ вне зависимости от его морфологического варианта и стадии – максимальный риск рецидива – 1. В случаях сочетанных поражений при выполнении органосохраняющих резекций риск рецидивирования зависел от стадии опухоли в структуре МПЩЖ: сочетание МКПЗ и фолликулярной карциномы T_1 не имело риска рецидива, сочетание МКПЗ и папиллярной карциномы T_1 имело минимальный риск рецидива – 0,000011. T_{2-3} -стадии опухоли в составе сочетанных поражений имели риск рецидивирования от 0,99 до 1.

При многоузловом поражении нескольких анатомических долей ЩЖ прогностическая вероятность риска рецидива МКПЗ после выполнения субтотальной резекции составляла 0,278 против 0 после тиреоидэктомии. Применение субтотальной резекции при мультифокусном папиллярном РЩЖ билатеральной локализации вне зависимости от стадии опухоли определяло риск рецидива от 0,6438 (T_{1-2}) до 1 (T_3). При сочетанных поражениях при моностеральной локализации опухоли любой стадии выполнение субтотальных резекций определяло риск рецидива 0,7 при 0 после тиреоидэктомии.

Выполнение органосохраняющих резекций при мультифокусном РЩЖ и сочетанных поражениях с T_{2-3} -стадией опухоли при любой локализации узлов имело высокий риск рецидива опухоли.

Проанализировав все возможные морфологические формы МПЩЖ, мы создали таблицу выбора адекватного объема операции в зависимости от его морфологической формы и локализации узлов (табл. 3). Так, выполнение гемитиреоидэктомии возможно при МКПЗ с поражением одной анатомической доли. Субтотальные резекции показаны при одностороннем поражении ЩЖ фолликулярной опухолью, сочетанием фолликулярной опухоли или папиллярного рака T_1 с МКПЗ в рамках одной доли. В случаях мультифокусного папиллярного рака, а также при его сочетании с иными опухолевыми или пролиферативными узлами больному необходимо выполнение тиреоидэктомии. Наиболее сложный выбор объема резекции, на наш взгляд, выявлен при двусторонней локализации МКПЗ (риск рецидива до 29%). Этим больным мы рекомендовали выполнение субтотальных резекций ЩЖ.

В результате проведенного исследования создан алгоритм диагностики и лечения МПЩЖ, достоверно позволяющий выбрать оптимальную хирургическую тактику при всех возможных клинко-морфологических вариантах МПЩЖ у детей и снизить число послеоперационных рецидивов заболевания ($p = 0,0001$) (рис. 1).

Выводы

МПЩЖ у детей являлись гетерогенными заболеваниями, представленными коллоидным пролиферирующим зобом, опухолями и сочетанными поражениями. В 2/3 наблюдений сочетанных многоузловых поражений была поражена одна анатомическая доля, в то время как опухоли чаще развивались в нескольких анатомических долях щитовидной железы.

У каждого третьего ребенка с МПЩЖ узлы имели различную природу, чаще располагаясь в пределах одной анатомической доли. Зарегистрировано 6 вариантов сочетанных многоузловых поражений с превалированием комбинации «коллоидный зоб + папиллярный рак».

Сравнительный анализ различных методов диагностики МПЩЖ определил приоритет прицельной тонкоигольной аспирационной биопсии и цитологического исследования каждого из узлов. Допплеров-

ское картирование имело значение в предварительной диагностике рака, ультразвуковое исследование – в топической диагностике узловых поражений.

При МПЩЖ у детей органосохраняющие резекции щитовидной железы оказались адекватными только при поражении одной анатомической доли коллоидным пролиферирующим зобом или фолликулярной опухолью, в том числе в рамках сочетанных форм. Частота послеоперационных осложнений в этих случаях была минимальной, а рецидивов заболевания не зарегистрировано.

Математическое моделирование позволило достоверно определить зависимость вероятности рецидива МПЩЖ от морфологического варианта и гетерогенности узлов, поражения одной или нескольких анатомических долей органа и объема резекции щитовидной железы. Предложенная модель выбора хирургической тактики дает возможность достоверно точно устанавливать объем операции при различных вариантах МПЩЖ у детей.

Составленный нами алгоритм диагностики и лечения МПЩЖ с учетом его клинко-морфологической гетерогенности позволяет снизить риск рецидива заболевания у детей до минимума.

Таблица 1

Структура патологии ЩЖ у пациентов с многоузловым зобом

Морфологическая форма заболевания	Абсолютное количество	Частота, %
МКПЗ	35	50,6
РЩЖ	15	21,4
Сочетанные поражения	20	28
Всего	70	100

Таблица 2

Объем выполненных резекции ЩЖ у пациентов с многоузловым зобом

Объем поражения	Морфологический характер поражения	Стадия опухолевого процесса (UICC, 2002)	Объем выполненных резекций			
			Гемитиреоидэктомия	Субтотальная резекция	Тиреоидэктомия	
одна анатомическая доля ЩЖ (n = 40)	МКПЗ (n = 24)	-	22	2	-	
	рак ЩЖ (n = 3)	T ₁ (n = 1)	1	-	-	
		T ₂ (n = 2)	2	-	-	
		T ₃ (n = 0)	-	-	-	
	рецидив РЩЖ (n = 1)	-	-	-	1	
сочетанные поражения (n = 12)		T ₁ (n = 8)	8	-	-	
		T ₂ (n = 2)	2	-	-	
		T ₃ (n = 2)	-	2	-	
несколько анатомических долей ЩЖ (n = 30)	МКПЗ (n = 11)	-	-	10	1	
	рак ЩЖ (n = 10)	T ₁ (n = 3)	-	2	1	
		T ₂ (n = 5)	-	1	4	
		T ₃ (n = 2)	-	1	1	
	аденомы ЩЖ (n = 2)	-	-	2	-	
	сочетанные поражения (n = 7)		T ₁ (n = 2)	-	1	1
			T ₂ (n = 4)	-	2	2
T ₃ (n = 1)			-	-	1	

Выбор адекватного объема операции при многоузловом зобе у детей

Морфологическая форма многоузлового зоба	Объем операции в зависимости от локализации узлов	
	в одной анатомической доле	в нескольких анатомических долях
МКПЗ	гемитиреоидэктомия	субтотальная резекция
папиллярный рак T _{1m}	тиреоидэктомия	тиреоидэктомия
папиллярный рак T _{2m}	тиреоидэктомия	тиреоидэктомия
папиллярный рак T _{3m}	тиреоидэктомия	тиреоидэктомия
фолликулярная опухоль	субтотальная резекция	тиреоидэктомия
МКПЗ + папиллярный рак T ₁	субтотальная резекция	тиреоидэктомия
МКПЗ + папиллярный рак T ₂	тиреоидэктомия	тиреоидэктомия
МКПЗ + папиллярный рак T ₃	тиреоидэктомия	тиреоидэктомия
МКПЗ + фолликулярная опухоль	субтотальная резекция	тиреоидэктомия
МКПЗ + папиллярный рак T ₁ + фолликулярная опухоль	субтотальная резекция	тиреоидэктомия
МКПЗ + папиллярный рак T ₂ + фолликулярная опухоль	тиреоидэктомия	тиреоидэктомия
МКПЗ + папиллярный рак ЦЖ T ₃ + фолликулярная опухоль	тиреоидэктомия	тиреоидэктомия



Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения многоузлового зоба у детей

Список литературы

1. Амирова Н.М., Слесаренко С.С., Морозов Д.А. Отдаленные ре-зультаты хирургического лечения рака щитовидной железы // Современ-ные аспекты хирургической эндокринологии: Тез. VII (IX) Рос. симпоз. по хирургич. эндокринологии. – Липецк, 1998. – С. 8–11.
2. Валдина Е.А. Хирургические вмешательства и их технические осо-бенности у больных дифференцирован-ным раком щитовидной железы // Вестник хирургии. 2000. – № 5. – С. 101–103.
3. Воронецкий И.Б., Варшавский Ю.Б. Стандартиза-ция диагностического исследования при заболеваниях щитовидной железы // Медицинская радиология. 1999. – № 5. – С. 16–20.
4. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. Детс-кая онкология. – М.: Литера, 1997. – 381 с.
5. Романчишен А.Ф., Гостимский А.В. Диагностика и хирургическое лечение новообразований щитовидной же-лезы в детском и юношеском возрасте // Вестник хирур-гии. – 1998. – № 4. – С. 66–68.

6. Романчишен А.Ф., Колосюк В.А., Багатурия Г.О. Рак щитовидной железы – проблемы эпидемиологии, этиопатогенеза и лечения. – СПб.: Welcome, 2003. – 256 с.
7. Романчишен А.Ф. Клинико-патогенетические варианты ново-образований щитовидной железы. – СПб.: Наука, 1992. – 258 с.
8. Фадеев В.В., Захарова С.М., Паша С.П. Многоузловой эутиреоидный зоб // Клиническая тиреология. – 2003. – Т. 1. – № 1. – С. 12–17.
9. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – № 2. – P. 561–566.
10. Capon F., Tacconelli A., Giardina E. et al. Mapping a dominant form of multinodular goiter to chromosome Xp22 // Amer. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 67. – P. 1004–1007.
11. Francia G., Azzolina L., Mantovani T. et al. Heterogeneity of nuclear DNA pattern and its relationship with cell cycle activity parameters in multinodular goitre // Clin. Endocr. – 1997. – Vol. 46. – № 6. – P. 649–654.
12. Kopp P., Kimura E. T., Aeschmann S. et al. Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994. – Vol. 79. – P. 134–139.
13. Laurberg P., Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83. – P. 765–769.
14. Mazzaferi E. L. Managing of the solitary thyroid nodule // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 328. – P. 553–559.
15. Parma J., Duprez L., Van Sande J. et al. Diversity and prevalence of somatic mutations in the TSH receptor and Gas genes as a cause of toxic thyroid adenomas // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82. – P. 2695–2701.
16. Schumm-Draeger P.-M., Encke A., Usadel K.-H. Optimale Rezidivprophylaxe der Jodmangelstruma nach Schild-druesenoperation // Internist. – 2003. – Bd. 44. – S. 420–432.
17. Studer H., Derwahl M. Multinodular goitre: much more to it than simply iodine deficiency // Baillieres best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 14. – P. 577–600.
18. Schlumberger M., Pacini F. Thyroid tumors. – Nucleon, Paris, – 1999. – 317 p.
19. Tsang R., Brierly J., Simpson W. et al. The effect of surgery, radioiodine and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma // Cancer. – 1998. – Vol. 82, № 2. – P. 375 – 388.
20. Uzzan B., Campos J., Cuherat M. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones a meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 81. – P. 4278–4289.

УДК 616.681-007.41-053.2]-076:611.013.395

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ КРИПТОРХИЗМЕ У ДЕТЕЙ

А.С. Никитина, Д.А. Морозов, Н.В. Богомолова

Саратовский государственный медицинский университет

Рассмотрена теория мезенхимальной недостаточности как одна из причин возникновения крипторхизма в структуре недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани. Проведено исследование 70 детей с крипторхизмом. Обнаруженные в ходе исследования нарушения общесоматического статуса позволяют рассматривать крипторхизм как проявление общей патологии пластических процессов в организме ребенка.

Ключевые слова: дети, крипторхизм, мезенхимальные нарушения.

In this report was observed theory mesenchymal deficiency, as one of cause beginning of cryptorchidism. 70 children ranging in age from 2 to 13 were examined. The results of clinico-biochemical and morphological investigation gave an opportunity to consider the anomaly of development of testis as the result of the plastically processes pathology in structure of mesenchymal disorders in cryptorchidism.

Key words: children, cryptorchidism, mesenchymal disorders.

Проблема лечения и диагностики крипторхизма в настоящее время остается достаточно дискуссионной. Во многом это объясняется отсутствием единого мнения об этиопатогенезе крипторхизма. Аномалия опускания и дифференцировки яичка нередко рассматривается как изолированный патологический процесс в результате гормональных или анатомо-механических нарушений. Однако в настоящий момент имеется достаточное количество данных, указывающих на сочетание различных болезней и крипторхизма. Известно около 40 синдромов и заболеваний, сопровождающихся аномалией опускания яичка [3]. Согласно современным представлениям важную роль в процессе гормональной регуляции и миграции яичка во внутриутробный период играет мезенхимальная основа [5]. Мезенхима является источником интерстициальной ткани яичка, состоящей из фибробластов, которые в последующем дифференцируются в клетки Лейдига. Именно активная продукция дегидроэпиандростерона и тестостерона клет-

ками Лейдига детерминирует миграцию яичка от задней брюшной стенки к малому тазу и мошонке [1, 8, 9]. Соответственно, различные мезенхимальные нарушения могут привести к патологии всех мезенхимальных производных со стороны органов и систем, в том числе и крипторхизму.

Этиопатогенез мезенхимальных расстройств, или дисплазий соединительной ткани (ДСТ), точно не установлен [4, 7]. Многими исследователями было показано, что клинические проявления ДСТ обусловлены нарушением синтеза и распада коллагеновых белков [6]. Структурные дефекты коллагена, эластина и протеогликанов находят отражение в изменении уровня метаболитов соединительной ткани (СТ) в биологических жидкостях, а именно: в изменении уровня экскреции оксипролина и гликозаминогликанов (ГАГ).

В литературе отсутствуют работы, посвященные исследованию морфологических и клинико-биохимических изменений СТ в контексте мезенхимальных нарушений при крипторхизме у детей.