

КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ



© Э.Б. Бричева*, Е.В. Нагаева, Д.А. Пастухова, А.В. Бабушкин, А.М. Артемова, Д.Н. Бровин, О.Б. Безлепкина, Н.Ю. Калинин, Л.С. Урусова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Сочетание дифференцированной карциномы щитовидной железы (ДКЩЖ) и диффузного токсического зоба (ДТЗ) в детском возрасте встречается крайне редко. По данным литературы, распространенность ДКЩЖ при ДТЗ у взрослых составляет около 20%, у детей имеются единичные описания.

ЦЕЛЬ. Определить распространенность и описать клинко-морфологические особенности карциномы щитовидной железы у детей с ДТЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективное наблюдательное исследование 77 пациентов в возрасте от 10 до 17 лет, перенесших тиреоидэктомию по поводу ДТЗ. Всем детям проведено клинко-инструментальное, цитологическое и патоморфологическое исследования в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с января 2022-го по сентябрь 2024 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота встречаемости ДКЩЖ у детей с ДТЗ составила 10,4% (у 8 из 77 пациентов), при этом у пациентов с узлами на фоне ДТЗ — 21,7%. Примечательно, что даже при отсутствии данных за наличие узловых образований ЩЖ частота ДКЩЖ составила 5,5% и была выявлена только по данным гистологического исследования послеоперационного материала. По результатам патоморфологических заключений, классический подтип папиллярной карциномы щитовидной железы (ПКЩЖ) определен у 4 пациентов, папиллярная микрокарцинома — у 2, фолликулярный вариант ПКЩЖ — у 1, сочетание фолликулярной карциномы и классического подтипа папиллярной карциномы — у 1 ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Высокая частота встречаемости ДКЩЖ на фоне ДТЗ у детей обуславливает необходимость повышенной онконастороженности при их ведении. При этом проведение тонкоигльной аспирационной биопсии (ТАБ) узлов, относящихся к 3–5 категории EU-TIRADS, является обязательным этапом обследования. При наличии узловых образований оперативный метод радикального лечения ДТЗ в детском возрасте является предпочтительным в связи с высоким риском их злокачественности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертиреоз; диффузный токсический зоб; карцинома; узловые образования; дети.

THYROID CARCINOMA IN CHILDREN WITH GRAVES' DISEASE

© Ella B. Bricheva*, Elena V. Nagaeva, Dariya A. Pastuhova, Aleksandr V. Babushkin, Alla M. Artemova, Dmitry N. Brovin, Olga B. Bezlepina, Natalya Y. Kalinchenko, Liliya S. Urusova

Endocrinology Research Centre, Moscow

BACKGROUND: The combination of differentiated thyroid carcinoma (DTC) and Graves' disease (GD) in childhood is extremely rare. According to the literature, the prevalence of DTC in adult GD is about 20%, and only a few cases have been described in children.

AIM: To determine the prevalence and describe the clinical morphologic features of thyroid carcinoma in children with GD.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective study of 77 patients aged 10 to 17 years who underwent thyroidectomy for GD. All patients underwent a comprehensive clinical-instrumental, cytologic and pathomorphologic study based on Endocrinology Research Centre in the period from January 2022 to September 2024.

RESULTS: The incidence of DTC in children with GD was 10.4% (8 out of 77 patients), while in patients with nodules on the background of DTC — 21.7%. Interestingly, even in the absence of evidence of a thyroid nodule, the incidence of DTC was 5.5% and was detected only on pathomorphologic examination. According to the pathomorphologic study, the classical subtype of PTC was determined in 4 patients, papillary microcarcinoma — in 2 patients, follicular variant of PTC — in 1 patient, combination of follicular carcinoma and classical subtype of papillary carcinoma — in 1 child.

CONCLUSION: The high incidence of DTC in children with GD requires increased oncologic vigilance in their management. Fine-needle aspiration (FNA) of nodular masses belonging to EU-TIRADS categories 3-5 is a mandatory step in the examination. In the presence of nodular masses in the thyroid gland, surgical method of radical treatment of GD in children is preferable due to their high risk of malignancy.

KEYWORDS: hyperthyroidism; Graves' disease; carcinoma; nodules; children.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ОБОСНОВАНИЕ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса (БГ), — аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), возникающее вследствие продукции антител (АТ) к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ) и характеризующееся клиникой тиреотоксикоза [1]. ДТЗ в детской популяции встречается достаточно редко, общая заболеваемость среди детей и подростков составляет около 4,6 на 100 000 детского населения [2]. Первой линией терапии пациентов согласно руководству Европейской тиреоидологической ассоциации по лечению детей с ДТЗ 2022 г. остаются тиреостатические препараты. Однако при неэффективности консервативной терапии встает вопрос о радикальном лечении: тиреоидэктомии (ТЭ) или радиойодтерапии (РЙТ) [3]. Выбор окончательного метода лечения зависит от ряда факторов, в том числе от наличия или отсутствия узлов в ЩЖ [4].

Общая распространенность узловых образований в детской популяции, по разным данным, колеблется от 0,2 до 5% [5], при этом риск их злокачественности доходит до 26% [6, 7]. Возникновение дифференцированной карциномы щитовидной железы (ДКЩЖ) на фоне ДТЗ у детей — явление редкое. Ранее считалось, что злокачественные новообразования при гипертиреозе не встречаются, в связи с чем при возникновении узлов на фоне ДТЗ проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) не требуется [8]. Однако в литературе опубликованы исследования, по результатам которых установлено, что распространенность ДКЩЖ при ДТЗ у взрослых доходит до 20% [9]. В детской популяции распространенность ДКЩЖ на фоне ДТЗ изучена крайне мало, имеются лишь единичные описания ДКЩЖ у детей с ДТЗ, больших работ до настоящего времени не проводилось [11, 12, 13].

В данной работе представлены результаты первого большого одноцентрового исследования распространенности карциномы щитовидной железы на фоне диффузного токсического зоба у пациентов детского возраста в Российской Федерации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилось определение распространенности и описание клинико-морфологических особенностей карциномы щитовидной железы у детей с диффузным токсическим зобом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения.

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее: НМИЦ эндокринологии).

Время исследования.

Январь 2022 года — сентябрь 2024 года.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция: дети, проходившие обследование в НМИЦ эндокринологии и перенесшие оперативное лечение по поводу диффузного токсического зоба.

Критерии включения: пациенты до 17 лет включительно с диагнозом «Диффузный токсический зоб», проходившие обследование и оперативное лечение в НМИЦ эндокринологии.

Критерии исключения: пациенты с токсическим узловым зобом.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

- Одноцентровое
- Наблюдательное
- Одномоментное
- Ретроспективное

Методы

Протокол исследования включал в себя оценку жалоб, сбор анамнеза жизни и заболевания, физикальное обследование с антропометрией.

Гормональные и биохимические исследования проводились в НМИЦ эндокринологии и включали в себя определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4 (свТ4), свободного Т3 (свТ3), антител к рецептору ТТГ (АТ к рТТГ).

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на ультразвуковом сканере (Voluson E8, GE Healthcare) с использованием линейного датчика с частотой 11 Мгц. Сканирование ЩЖ осуществлялось в В-режиме и с применением режима цветового доплеровского картирования. Производилось измерение трех размеров обеих долей ЩЖ (длина, ширина и передне-задний размер), объем ЩЖ вычислялся по формуле J. Brunn (1981 г.) [ширина правой доли (см) × длина правой доли (см) × толщина правой доли (см) + ширина левой доли (см) × длина левой доли (см) × толщина левой доли (см)] × 0,479. Оценивалась структура ЩЖ, экзогенность, васкуляризация, наличие узловых образований, их структура. УЗ-признаки узлов классифицировались по системе EU-TIRADS (2017 г.).

Тонкоигольная аспирационная биопсия узловых образований ЩЖ проводилась методикой «free-hand» под контролем УЗИ иглой 22G. Цитологические стекла были окрашены по Романовскому (НПФ Абрис+, Россия).

Патоморфологическое исследование послеоперационного материала проводилось согласно общепринятой стандартной методике: образцы ткани фиксировали в забуференном растворе формалина, затем дегидратировали в батарее спиртов восходящей концентрации и заливали в парафин. Срезы щитовидной железы толщиной ≈3 μm помещали на обычные гистологические предметные стекла с последующей депарафинизацией и окрашиванием образцов гематоксилином и эозином в автоматическом гистостейнере ST5010 AXL («Leica», Великобритания).

Иммуногистохимический метод (ИГХ). Парафиновые срезы депарафинизировали и дегидратировали аналогичным для гистологического исследования методом; срезы помещали на предметные стекла со специальной адгезивной поверхностью Snowcoat X-TRA. ИГХ-исследование проводилось на автоматическом

иммуногистостейнере Leica Bond III («Leica», Германия) по стандартному протоколу с антителом к HBME-1 для оценки злокачественности узловых образований щитовидной железы.

Статистический анализ

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США) и статистического пакета Statistica 12 (StatSoft inc., США). При анализе данных использовались следующие параметры изучения признаков: для описания количественных признаков — медиана (Me) и квантили [Q1; Q3], соответствующие 25 и 75 перцентилям.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ эндокринологии №16 от 13.09.2023 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с января 2022-го по сентябрь 2024 гг. в НМИЦ эндокринологии 77 детям в возрасте от 10 до 17 лет включительно было проведено хирургическое лечение по поводу ДТЗ (рис. 1). Соотношение девочек и мальчиков составило 8,6:1 (69 девочек и 8 мальчиков), хронологический возраст на момент проведения операции — 15 лет $\pm 1,8$ SD [14; 16]. Диагноз ДТЗ всем пациентам был установлен на основании клинико-лабораторных по-

казателей: жалоб, клинической картины, гипертиреоза в анамнезе (ТТГ $< 0,1$ мМЕд/л), а также наличия повышенного уровня АТ к рТТГ ($> 1,75$ МЕ/л), зафиксированного в течение всего заболевания. Основными показаниями для выбора хирургического метода лечения послужили: большой объем ЩЖ, синдром сдавления окружающих органов и тканей, наличие узловых образований ЩЖ, противопоказания к проведению РИТ, а также личное предпочтение пациента и/или законного представителя.

По данным УЗИ, медиана объема ЩЖ составила $70,6 \text{ см}^3 \pm 30,9 \text{ SD}$ [48,3; 91,0], при этом максимальный объем — $160,3 \text{ см}^3$ минимальный — $13,8 \text{ см}^3$. Узловые образования были выявлены у 23 детей (30%): высокий риск злокачественности (EU-TIRADS 5) установлен в четырех случаях, средний (EU-TIRADS 4) — в одном, низкий (EU-TIRADS 3) — в двенадцати, доброкачественный характер (EU-TIRADS 2) — в шести. У остальных 54 пациентов данных за наличие узловых образований не получено: описана типичная при ДТЗ ультразвуковая картина, у 1 из 54 детей визуализировалось очаговое изменение повышенной эхогенности с неровными контурами.

Пациентам с высоким и средним риском была выполнена ТАБ: папиллярная карцинома ЩЖ (ПКЩЖ) подтверждена у всех детей с EU-TIRADS 5: в двух случаях описана Bethesda VI, в двух других — Bethesda V. Цитограмма ребенка с EU-TIRADS 4 показала доброкачественный характер образования (Bethesda II), что в дальнейшем также было подтверждено гистологически.

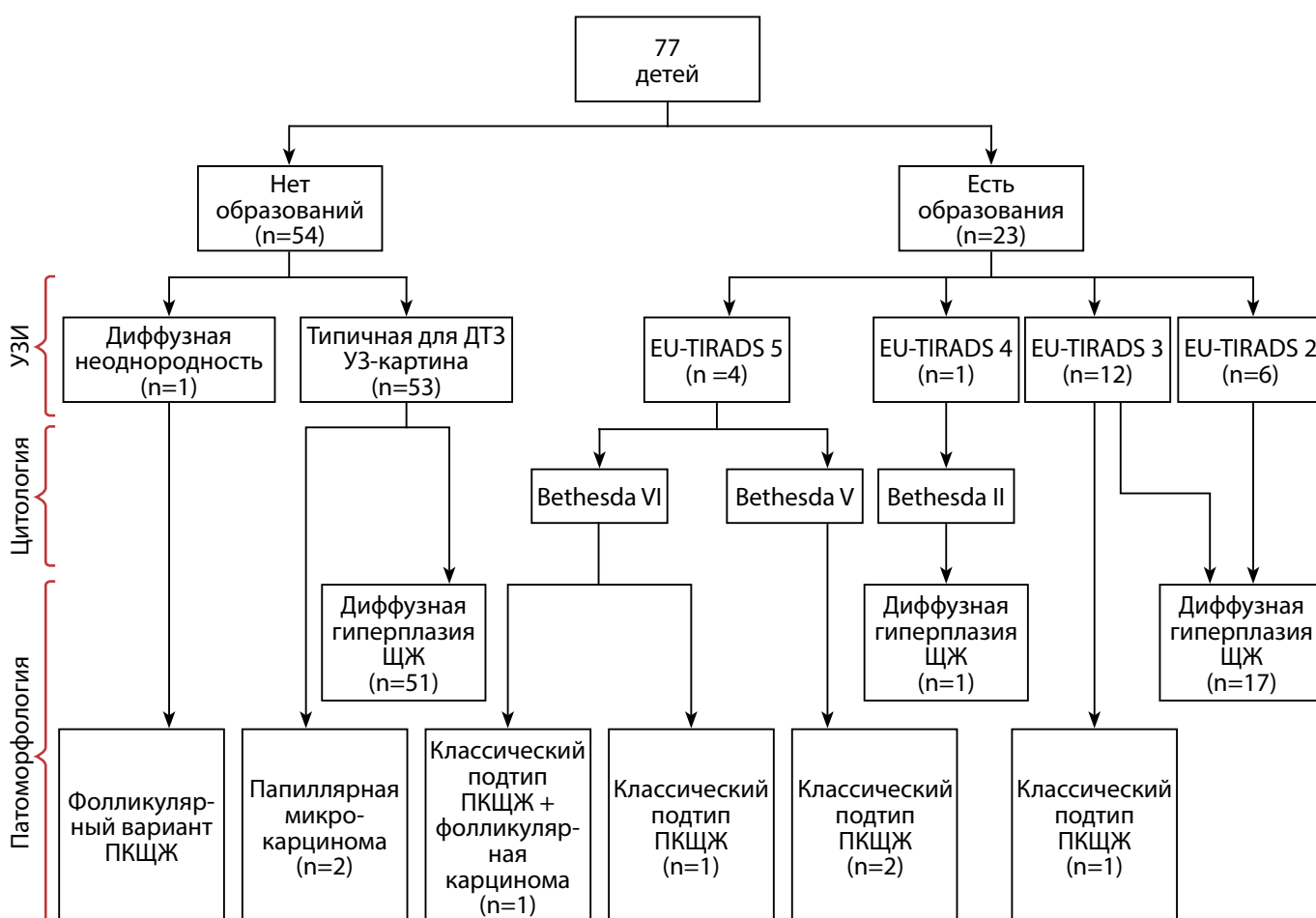


Рисунок 1. Схема обследования детей с ДТЗ и полученные результаты.

Характеристика дифференцированной карциномы щитовидной железы при диффузном токсическом зобе у детей

Всем 77 детям проведена тиреоидэктомия. При макроскопическом исследовании удаленного материала пациентов с узловыми образованиями ($n=23$) у 5 детей обнаружено 6 злокачественных узлов. Они представляли собой образования серого или серо-желтого цвета без четких границ диаметром от 0,4 до 2 см (рис. 2). Помимо этого, при визуальном исследовании

удаленной ткани ЩЖ остальных пациентов был выявлен еще один случай карциномы, не имевший признаков узлового образования по данным УЗИ.

Два случая ДКЩЖ были диагностированы лишь на этапе микроскопического анализа материала потенциальной группы пациентов без узлов ($n=53$). Малый размер образований не позволил достоверно определить их ни при ультразвуковом, ни при макроскопическом исследовании.

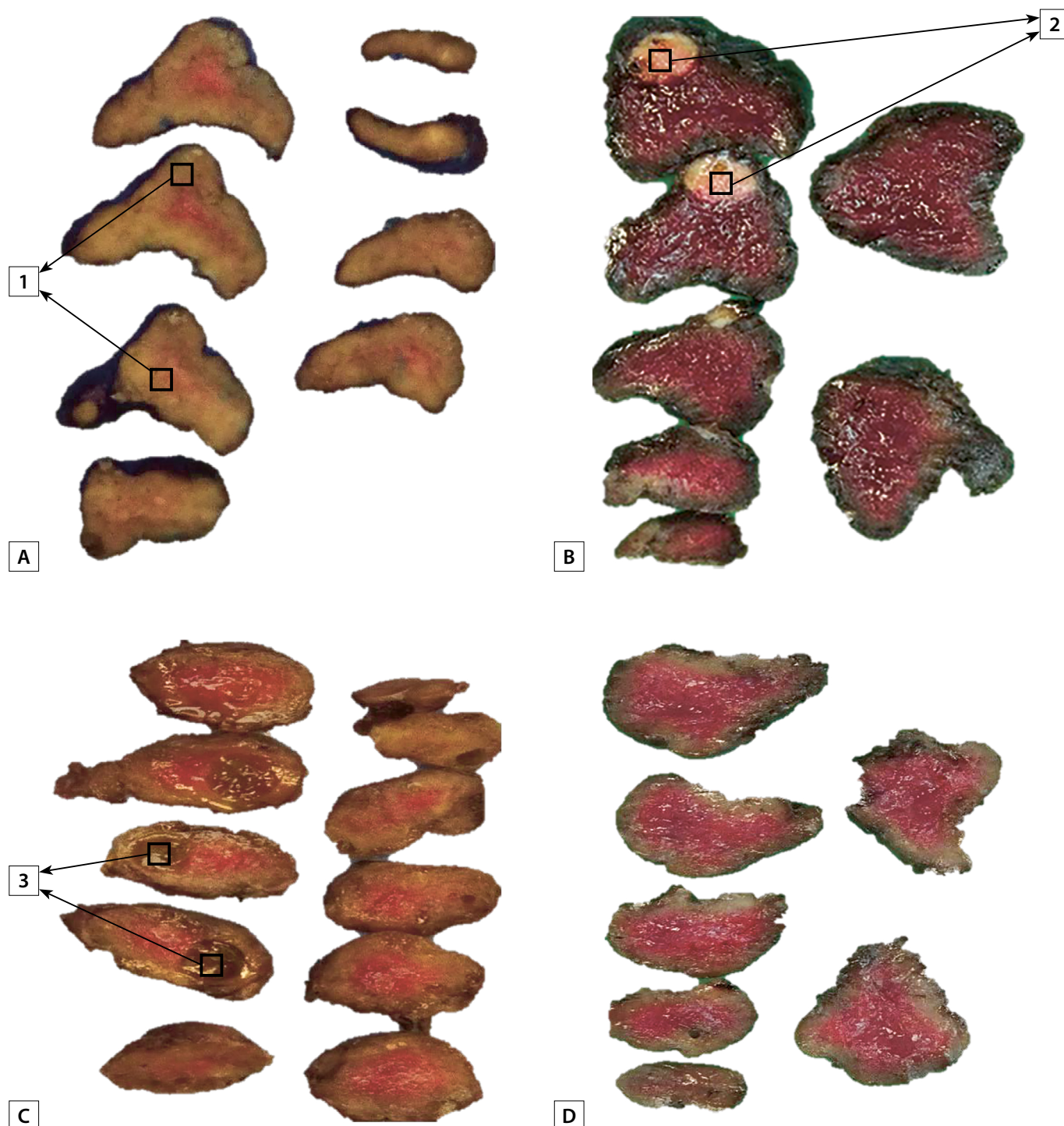


Рисунок 2. Макроскопическое строение щитовидной железы при ДТЗ.

Ткань щитовидной железы светло-коричневого цвета, диффузно уплотнена (А–Д), с формированием единичных узлов (А, В) и кистозных полостей (С).

Примечание: 1 — ткань щитовидной железы, 2 — узловые образования в ткани щитовидной железы, 3 — кистозные полости в ткани щитовидной железы.

Таблица 1. Характеристика детей с ДКЩЖ на фоне ДТЗ

№	Пол	Возраст на момент операции (г)	АТ к рТТГ (МЕ/л)	Общий V ЩЖ (см³)	EU-TIRADS	Bethesda	Результаты патоморфологического исследования				
							Гистотип опухоли	T	N	M	Max диаметр узла
1	ж	16	17,21	43	-	-	Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы	1a	x	x	0,3
2	ж	17	36,31	76,2	-	-	Фолликулярный подтип папиллярной карциномы щитовидной железы	1b	x	x	1,7
3	ж	13	9,53	37,6	3	-	Классический подтип папиллярной карциномы щитовидной железы	1b	x	x	1,2
4	ж	17	10,78	26	5	VI	Классический подтип папиллярной карциномы щитовидной железы	2	1a	x	2
5	ж	14	7,36	19,4	5	V	Классический подтип папиллярной карциномы щитовидной железы	1a	0	x	0,4
6	м	16	274,5	139,2	-	-	Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы	1a	x	x	0,1
7	ж	16	15,2	55,5	5	VI	Классический подтип папиллярной карциномы щитовидной железы	1b	1b	x	1,3
8	ж	17	1,4	139,2	3	V	Фолликулярная карцинома щитовидной железы	1b	x	x	1,5
					5	-	Классический подтип папиллярной карциномы щитовидной железы	1a	x	x	0,6

Таким образом, всего у 8 (10,4 %) из 77 пациентов была диагностирована ДКЩЖ (7 девочек, 1 мальчик) (табл. 1), при этом лишь у четырех детей имелись УЗИ-признаки, подозрительные на наличие карциномы: пониженная эхогенность и наличие микрокальцинатов (рис. 3А). Во всех узлах EU-TIRADS 5 обнаружен классический подтип ПКЩЖ с формированием псаммомных телец (рис. 4А), из них у одной пациентки, по результатам гистологического исследования, установлен сочетанный характер поражения: одновременно папиллярная карцинома (EU-TIRADS 5) и минимально инвазивная фолликулярная карцинома ЩЖ (EU-TIRADS 3) (рис. 4В).

Помимо этих четырех случаев, у одного пациента классический подтип ПКЩЖ был обнаружен в узле смешанной структуры со средней эхогенностью с низким риском злокачественности (EU-TIRADS 3) (рис. 3В). У трех пациентов ДКЩЖ была диагностирована при отсутствии

видимых узлов. Из них особый интерес представляет случай обнаружения минимально инвазивного фолликулярного варианта ПКЩЖ (рис. 4С) в очаге с неровными контурами повышенной эхогенности (рис. 3С), что крайне редко встречается при карциноме ЩЖ. У двух детей с увеличенным объемом ЩЖ микрокарциномы были диагностированы при микроскопическом анализе материала: у девочки диаметр узла составил 0,3 см при общем объеме ЩЖ 43 см³ и у мальчика — 0,1 см при объеме ЩЖ 139,2 см³ (рис. 4Д).

Метастатическое поражение региональных лимфоузлов (ЛУ) было зафиксировано у двух пациентов: в одном случае наличие метастаза ПКЩЖ в боковом треугольнике шеи доказано цитологически, в другом — микрометастазы в ЛУ центральной клетчатки шеи обнаружены при изучении серийных срезов с парафиновых блоков во время гистологического исследования.

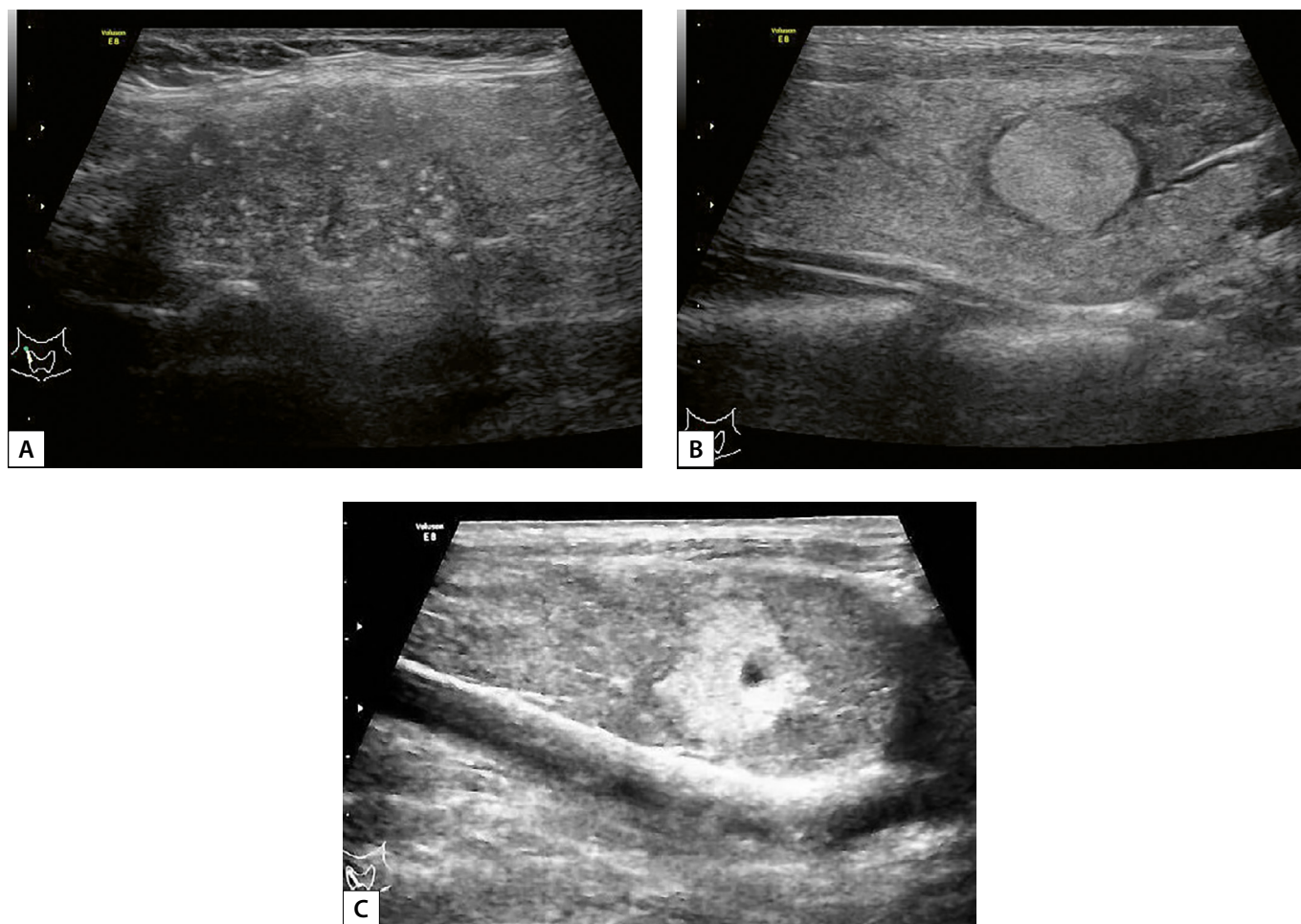


Рисунок 3. Эхограммы щитовидной железы: продольный срез (А–С). В верхнем полюсе правой доли — образование размерами 2,7х2,5х1,4 см с нечеткими, неровными контурами пониженной эхогенности, с микрокальцинатами, EU-TIRADS 5 (А). В н/з правой доли определяется образование диаметром 1,3 см с нечеткими контурами, средней эхогенности, с гипозоногенным ободком (В). В н/з правой доли — очаг диаметром 1,2 см, с неровными контурами, повышенной эхогенности (С).

Учитывая особенности гистоархитектоники (наличие сосочковой гиперплазии без атипии при ДТЗ), для подтверждения злокачественности папиллярных структур было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к HBME-1 (HectorBattiforamesothelialcell-1, поверхностный белок мезотелиальных клеток): получено выраженное диффузное мембранно-цитоплазматическое окрашивание всех опухолевых клеток при отрицательном внутреннем контроле (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее считалось, что высокий уровень ТТГ напрямую связан с повышенным риском развития злокачественных новообразований ЩЖ, так как способен стимулировать пролиферацию не только нормальной тиреоидной ткани, но и хорошо дифференцированной опухолевой [14]. В связи с данным утверждением существовала гипотеза, что гипертиреоз защищает ЩЖ от возникновения в ней карциномы [15, 16], и, следовательно, при образовании узлов на фоне ДТЗ проведение ТАБ не требуется [8]. Прежде одним из этапов дифференциальной диагностики в отношении потенциала узловых образований ЩЖ являлась сцинтиграфия: «холодные» узлы говорили о возможной злокаче-

ственности процесса, «горячие» — об относительной доброкачественности [15, 16]. Со временем информация о количестве случаев возникновения карциномы ЩЖ на фоне ДТЗ во взрослой популяции увеличивалась. Если в работе Phitayakorn и соавт. частота встречаемости ДКЩЖ у взрослых пациентов с ДТЗ составила всего 2,2% [17], у Koh и соавт. — 5,2% [18], то, по результатам последних исследований, это число выросло до 20% [9]. Несмотря на то, что связь между воспалением и канцерогенезом доказана [10], в настоящее время нет достоверных данных, указывающих на взаимосвязь между аутоиммунным процессом при ДТЗ и повышенным риском развития ДКЩЖ. Кроме того, данные одних работ свидетельствуют о том, что взрослые пациенты с ДТЗ имеют повышенный по сравнению с общей популяцией риск развития карциномы ЩЖ [19, 20], в то время как другие утверждают о схожем с общепопуляционным риском [21, 22]. При этом случайное обнаружение микрокарциномы при гистологическом изучении материала, удаленного по поводу ДТЗ, достаточно распространенное явление [22, 23].

В настоящее время нет достоверных данных в отношении клинико-морфологических характеристик карциномы ЩЖ у детей с ДТЗ. Опубликованы единичные описания случаев [13], но больших работ

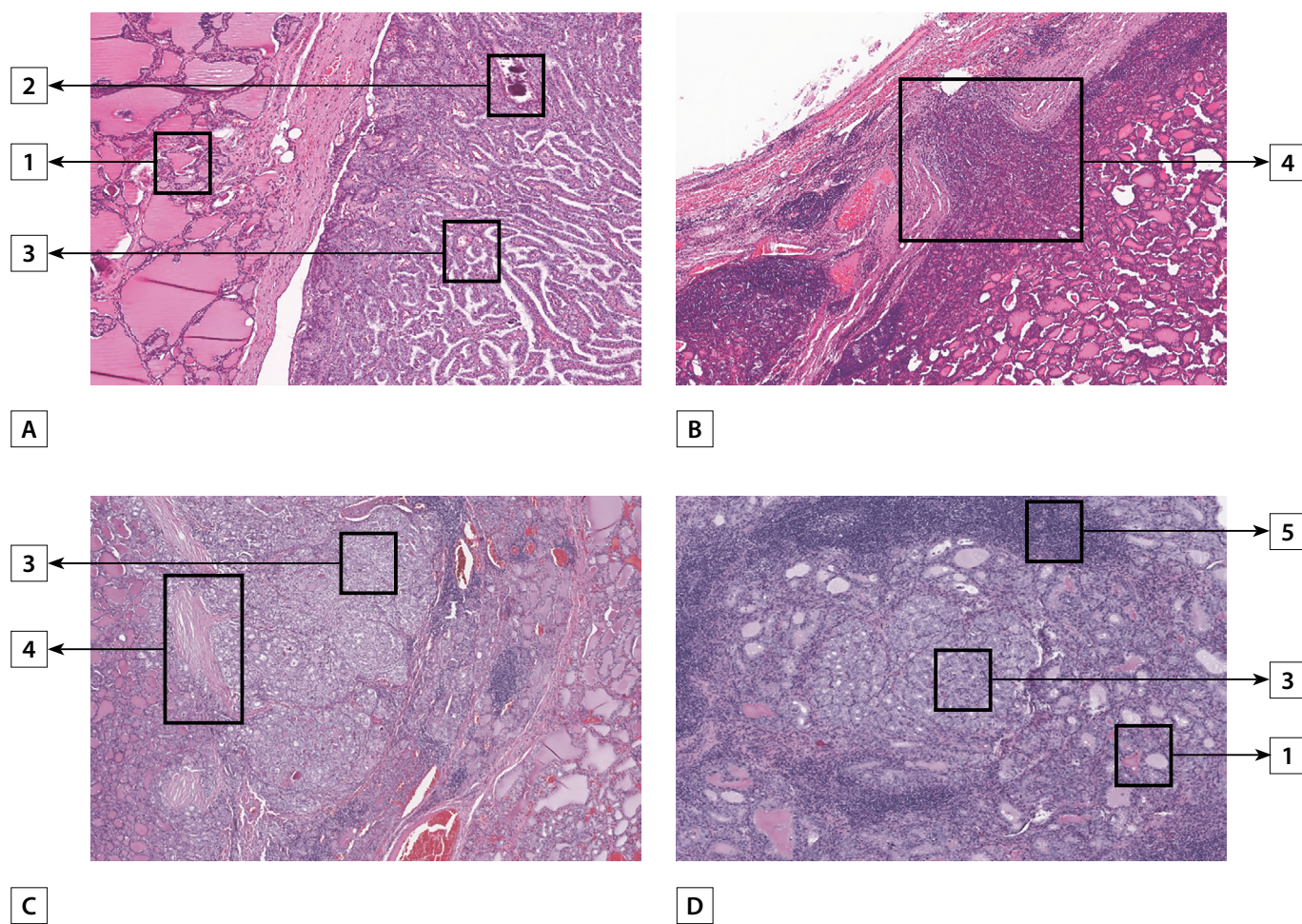


Рисунок 4. Гистологическое строение узлов карциномы, выявленных при исследовании ДТЗ. Классический подтип папиллярной карциномы с псаммомными тельцами (А), минимально инвазивная фолликулярная карцинома (В), минимально инвазивный фолликулярный подтип папиллярной карциномы (С), папиллярная микрокарцинома (D).

Примечание: 1 — клетки нормального фолликулярного эпителия, 2 — псаммомные тельца, 3 — клетки карциномы щитовидной железы, 4 — фокус инвазии карциномы в капсулу щитовидной железы, 5 — лимфоцитарная инфильтрация.

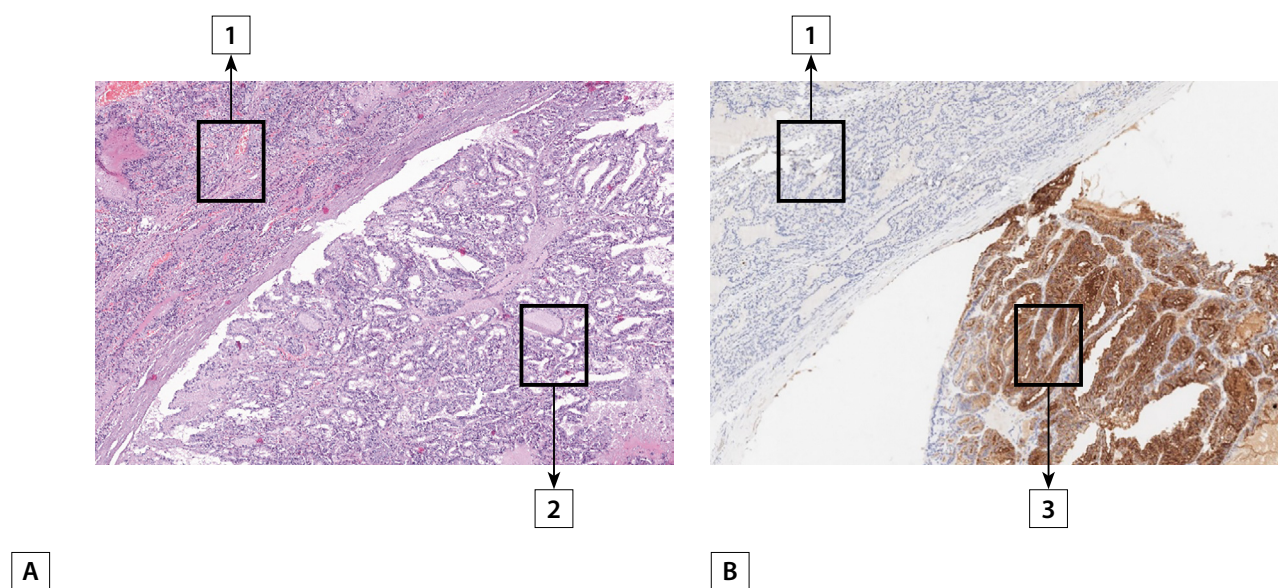


Рисунок 5. Иммуногистохимическое исследование опухоли с антителами к HBME-1 выявляет диффузную мембранно-цитоплазматическую экспрессию во всех опухолевых клетках (А) при полном отсутствии в клетках нормального фолликулярного эпителия (В).

Примечание: 1 — клетки нормального фолликулярного эпителия, 2 — клетки папиллярной карциномы щитовидной железы, окрашивание гематоксилин-эозином; 3 — клетки карциномы щитовидной железы, иммуногистохимическая реакция с антителами к HBME-1.

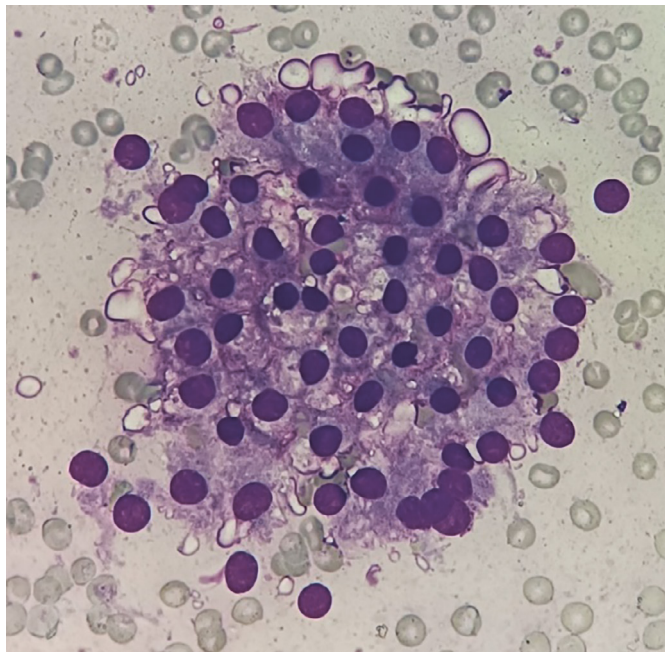


Рисунок 6. Фолликулярная структура из тироцитов с вакуолями резорбции.

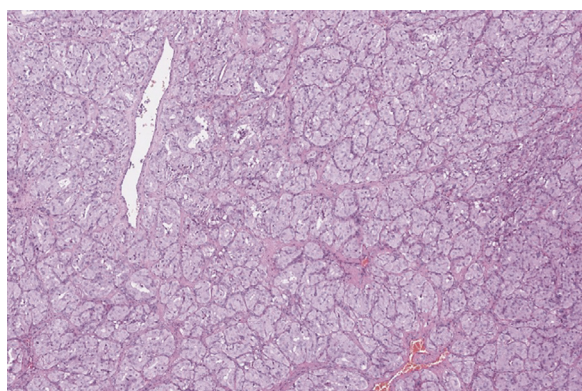
не проводилось. В литературе имеется лишь одно исследование, аналогичное нашему, где ретроспективно проанализированы истории болезни 32 детей, оперированных по поводу ДТЗ [12], узловое образование, по данным УЗИ, были зафиксированы в 42% случаев, что почти в 8 раз больше, чем в общей детской популяции [5]. Частота возникновения ДКЩЖ в работе Kevin Kovatch и соавт. составила 22% (n=7). При этом описан агрессивный характер течения заболевания: у 4 пациентов зафиксировано экстраклеточное распространение, у 3 — метастазы в региональных лимфоузлах, у 2 — метастазы в легких [12].

В целом, цитологическая картина пациентов с ДКЩЖ на фоне ДТЗ не специфична. Клеточность мазка обычно высокая, коллоид скудный или жидкий, с разной плот-

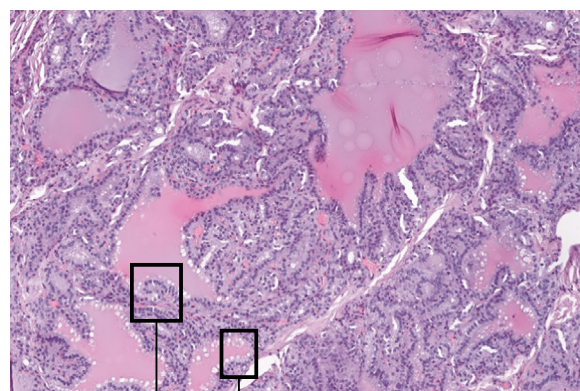
ностью. Примерно в 30% случаев клетки фолликулярного эпителия содержат характерные вакуоли резорбции, которые считают признаком функциональной активности («пламенеющие» клетки) (рис. 6). Тироциты формируют микро- и макрофолликулы, сосочкоподобные структуры. Также встречаются признаки хронического тиреоидита: лимфоциты, гистиоциты, дистрофично измененные клетки фолликулярного эпителия и В-клетки [25, 26]. Заключение о наличии у пациента ДТЗ по результатам цитогаммы можно давать в предположительной форме с учетом клинко-анамнестических данных.

Гистологическое строение ЩЖ при ДТЗ чаще всего представлено диффузной гиперплазией фолликулярного эпителия, при которой просвет фолликулов либо резко уменьшается, либо вовсе отсутствует (рис. 7А). В сохранившемся коллоиде могут присутствовать вакуоли резорбции коллоида, придающие веществу фестончатый вид, а в строме — лимфоцитарная инфильтрация разной степени выраженности (рис. 7В). В некоторых случаях в ЩЖ определяется папиллярная гиперплазия эпителия с фиброваскулярной стромой сосочковых структур. Совокупность вышеперечисленных морфологических проявлений при ДТЗ схожа со строением ПКЩЖ. Однако при более внимательном исследовании обращает на себя внимание полярность ядер (при ДТЗ они расположены базально), их округлая форма и их просветление без дополнительных изменений хроматина, что исключает возможность диагностики ПКЩЖ.

В нашей группе из 77 пациентов узловые образования обнаружены в 30% случаев (n=23), что свидетельствует о большей распространенности узлов на фоне ДТЗ по сравнению с общей детской популяцией, как и в исследовании Kevin Kovatch и соавт. [12]. Все образования больше 1 см в диаметре успешно найдены и описаны, что доказывает высокую чувствительность УЗИ как метода диагностики узлов при ДТЗ. Однако увеличение объема ЩЖ, а также УЗ-особенности структуры ЩЖ при ДТЗ могут обуславливать сложности в визуализации образований диаметром менее 1 см [23, 24]. Анализ данных



А



В

Рисунок 7. Микроскопическое строение щитовидной железы при ДТЗ. Выраженная гиперплазия фолликулярного эпителия щитовидной железы с отсутствием просвета фолликулов (А), формированием папиллярных структур и вакуолей резорбции коллоида (В).

Примечание: 1 — папиллярные структуры, 2 — вакуоли резорбции коллоида.

нашей группы пациентов показал, что размер образования менее 0,4 см не позволил достоверно определить ДКЩЖ ни при ультразвуковом, ни при макроскопическом исследовании у двух детей (3,9%). Стоит отметить, что результаты окончательного патоморфологического исследования повлияли на дальнейшую тактику ведения пациентов в послеоперационном периоде: помимо перехода на супрессивную терапию левотироксином натрия, были изменены план и кратность динамических медицинских осмотров.

Особый интерес представляет случай обнаружения фолликулярного варианта ПКЩЖ в очаге повышенной экзогенности с неровными контурами, по данным УЗИ, что крайне редко наблюдается при карциноме ЩЖ.

Частота встречаемости ДКЩЖ у детей с ДТЗ составила 10,4% (n=8), у пациентов с узлами на фоне ДТЗ она оказалась 21,7% (n=5) — злокачественный характер образования наблюдался у каждого пятого пациента. При этом даже при отсутствии данных за наличие узлового образования ЩЖ частота ДКЩЖ составила 5,5% (n=3) и была выявлена только по данным гистологического исследования послеоперационного материала.

У двух детей зафиксировано метастазирование опухолевого процесса, при этом злокачественный характер заболевания был установлен еще на УЗИ: образования по совокупности признаков отнесены к EU-TIRADS 5. В обоих случаях размеры опухолевого узла были больше 1 см в диаметре: 2 см у девочки с микрометастазами в лимфатические узлы центральной клетчатки шеи и 1,3 см у девочки с метастазами ПКЩЖ в лимфатические узлы не только центральной, но и боковой клетчатки шеи. Важно отметить, что в последнем случае благодаря УЗИ был визуализирован и далее пунктирован вторично измененный лимфоузел бокового треугольника шеи. Обнаружение метастаза повлияло на оперативную тактику: объем хирургического вмешательства был расширен до тиреоидэктомии с центральной и боковой лимфаденэктомией. Учитывая гистопатологический характер заболевания, оба ребенка были отнесены к группе умеренного риска рецидива/прогрессии рака ЩЖ: одному пациенту РИТ уже выполнена, другому — запланирована.

При анализе полученных нами девяти злокачественных узлов от восьми пациентов установлено, что в двух случаях ДКЩЖ была найдена в образованиях, отнесенных к низкому риску злокачественности по УЗИ (EU-TIRADS 3). Если ДКЩЖ часто встречается при EU-TIRADS 5, то риск обнаружения карциномы в узлах EU-TIRADS 3 составляет всего 2–4% [27]. Потому тактика ведения новообразований, возникших на фоне гипертиреоза, никак не отличается: узлы с любым риском злокачественности, содержащие солидный компонент, подлежат обязательному проведению ТАБ. При этом, несмотря на высокую точность цитологического метода диагностики ДКЩЖ, сохраняется риск злокачественности узловых образований в II–IV категориях Bethesda у детей [28]. Вот почему основным выбором радикального лечения детей с узловыми образованиями на фоне ДТЗ является хирургический метод, о чем также говорится в последнем руководстве Европейской тиреоидологической ассоциации по лечению детей с ДТЗ 2022 г. [3].

Настоящая работа имеет ряд ограничений, о которых следует упомянуть. Ретроспективный дизайн исследования, к сожалению, ограничивает подробный сбор дополнительных анамнестических и клинко-инструментальных данных. Нами была проведена оценка УЗИ ЩЖ только перед проведением оперативного лечения, в связи с чем мы не можем достоверно полагать, в какой именно момент появились узлы в ЩЖ: до или уже после развития ДТЗ. Также распространенность ДКЩЖ в описанной нами группе детей с ДТЗ не может быть напрямую связана с общей распространенностью ДКЩЖ на фоне ДТЗ в детской популяции. Высокая частота обнаружения ДКЩЖ на фоне ДТЗ у представленной группы пациентов может быть обусловлена большой концентрацией пациентов, проходивших хирургическое лечение в одном специализированном медицинском учреждении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота встречаемости ДКЩЖ у детей с ДТЗ доказывает, что гипертиреоз не снижает риски возникновения карциномы в ЩЖ. Тактика ведения пациентов с узлами на фоне гипертиреоза никак не отличается от тактики ведения узлов без него. Образования, относящиеся к 3–5 категории EU-TIRADS, подлежат обязательному выполнению ТАБ. Предпочтительным для детей с узлами на фоне ДТЗ является оперативный метод лечения. В зависимости от принадлежности к определенной группе риска рецидива/прогрессии рака ЩЖ, решается вопрос о последующей гормональной терапии: супрессивной или заместительной, необходимости проведения радиойодтерапии, а также кратности динамического обследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ НИОКТР № 123021000039-3.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Бричева Э.Б. — разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ данных, написание статьи; Нагаева Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи; Пастухова Д.А. — получение, анализ данных, проведение гистологического и иммуногистохимического исследований, написание статьи; Бабушкин А.В. — проведение цитологического исследования щитовидной железы, написание статьи; Артемова А.М. — проведение ультразвукового исследования щитовидной железы, написание статьи; Бровин Д.Н. — получение и анализ данных, внесение в рукопись правок и одобрение финальной версии рукописи; Безлепкина О.Б. — внесение в рукопись правок и одобрение финальной версии рукописи; Калинин Н.Ю. — внесение в рукопись правок и одобрение финальной версии рукописи; Урусова Л.С. — внесение в рукопись правок и одобрение финальной версии рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Аутоиммунная патология щитовидной железы и эндокринная офтальмопатия. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — Москва; 2020
2. Simon M, Rigou A, Le Moal J, et al. Epidemiology of Childhood Hyperthyroidism in France: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2980-2987. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00273>
3. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):e210073. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0073>
4. Иванникова Т.Е., Ширяева Т.Ю., Нагаева Е.В. и др. Радикальное лечение диффузного токсического зоба у детей. // *Проблемы эндокринологии.* 2022. — Т. 68. — №2. — С. 104-111. [Ivannikova TE, Shiryayeva TYu, Nagaeva EV, Sheremeta MS, Brovin DN, Bezlepina OB. Definitive treatment of Graves' disease in children. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(2):104-111. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl13086>
5. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J.* 2022;11(6):e220146. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0146>
6. Cherella CE, Angell TE, Richman DM, et al. Differences in Thyroid Nodule Cytology and Malignancy Risk Between Children and Adults. *Thyroid.* 2019;29(8):1097-1104. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0728>
7. Sandy JL, Titmuss A, Hameed S, et al. Thyroid nodules in children and adolescents: Investigation and management. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(12):2163-2168. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.16257>
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
9. Alexandra AL, Michelle M, et al. High Rates of Underlying Thyroid Cancer in Patients Undergoing Thyroidectomy for Hyperthyroidism. *J Surgical Research.* 2020;245:523-528. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.07.048>
10. Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, et al. Thyroid autoimmune disorders and cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2020;64:135-146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.05.019>
11. Иванникова Т.Е. Персонализированная диагностика и лечение синдрома тиреотоксикоза у детей: дис. ... канд.мед.наук / Т.Е. Иванникова. — Москва, 2024. — 50с.
12. Kovatch KJ, Bauer AJ, Isaacoff EJ, et al. Pediatric thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: the role of ultrasound in selecting patients for definitive therapy. *Hormone Research in Paediatrics.* 2015(83):408-413. doi: <https://doi.org/10.1159/000381185>
13. Tuli G, Munarin J, Tessaris D, Quaglini F, de Sanctis L. Papillary thyroid microcarcinoma in a boy with Graves' disease: a case report and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;28(1):88-90. doi: <https://doi.org/10.5114/pedm.2021.107725>
14. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4295-4301. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0527>
15. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(4):1251-60. doi: <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0036>
16. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, et al. Higher Serum Thyroid Stimulating Hormone Level in Thyroid Nodule Patients Is Associated with Greater Risks of Differentiated Thyroid Cancer and Advanced Tumor Stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):809-814. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2215>
17. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. *Am J Surg.* 2008;195(3):292-7; discussion 297. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.12.006>
18. Koh KB, Chang KW. Carcinoma in multinodular goitre. *Br J Surg.* 1992;79(3):266-7. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800790328>
19. Keskin C, Sahin M, Hasanov R, et al. Frequency of thyroid nodules and thyroid cancer in thyroidectomized patients with Graves' disease. *Arch Med Sci.* 2019;16(2):302-307. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.81136>
20. Keskin C, Sahin M, Hasanov R, et al. Frequency of thyroid nodules and thyroid cancer in thyroidectomized patients with Graves' disease. *Arch Med Sci.* 2019;16(2):302-307. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.81136>
21. Kwon H, Moon BI. Prognosis of papillary thyroid cancer in patients with Graves' disease: a propensity score-matched analysis. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):266. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-020-02044-x>
22. Jia Q, Li X, Liu Y, et al. Incidental thyroid carcinoma in surgery-treated hyperthyroid patients with Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1201-1207. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S164210>
23. Wang R, Disharoon M, Song Z, et al. Incidental but Not Insignificant: Thyroid Cancer in Patients with Graves Disease. *J Am Coll Surg.* 2024;238(4):751-758. doi: <https://doi.org/10.1097/XCS.0000000000000973>
24. Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3710-2. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1189>
25. Demay RM. The Art & Science of Cytopathology. *American Society for Clinical Pathology* 2011:937-938
26. Шапиро Н.А., Камнева Т.Н. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. 2003. С29-30. [Shapiro NA, Kamneva TN. Cytological diagnosis of thyroid diseases. M., 2003]
27. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225-237. doi: <https://doi.org/10.1159/000478927>
28. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, et al. The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol.* 2023;12(5):319-325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2023.05.005>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бричева Элла Байзетовна**, аспирант, врач-детский эндокринолог ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ [Ella B. Bricheva]; Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7370-891X>; SPIN-код: 4400-8888; e-mail: e.bri4eva@yandex.ru

Нагаева Елена Витальевна, д.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; SPIN-код: 4878-7810; e-mail: nagaeva.elena@endocrincentr.ru

Пастухова Дария Алексеевна [Dariya A. Pastuhova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6822-0435>; ResearcherID: HCH-6755-2022; Scopus Author ID: 58736417100; eLibrary SPIN: 8146-9880; e-mail: Pastuhova.dariya@endocrincentr.ru

Бабушкин Александр Владимирович [Aleksandr V. Babushkin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>; eLibrary SPIN: 8376-5023; e-mail: babulevich@yandex.ru

Артемova Алла Михайловна [Alla M. Artemova]; e-mail: alartymova@yandex.ru

Бровин Дмитрий Николаевич, к.м.н. [Dmitriy N. Brovin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3734-6510>; SPIN-код: 2518-9054; e-mail: brovin-dn@yandex.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, профессор, д.м.н. [Olga B. Bezlepkina, professor, Doctor of Medicine]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: olga.bezlepkina@endocrincentr.ru

Калинченко Наталья Юрьевна, к.м.н. [Nataliya Y. Kalinchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN-код: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Урусова Лилия Сергеевна, д.м.н. [Liliya S. Urusova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; SPIN-код: 5151-3675

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 17.10.2024. Рукопись одобрена: 24.01.2025. Received: 17.10.2024. Accepted: 24.01.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бричева Э.Б., Нагаева Е.В., Пастухова Д.А., Бабушкин А.В., Артемова А.М., Бровин Д.Н., Безлепкина О.Б., Калинченко Н.Ю., Урусова Л.С. Карцинома щитовидной железы на фоне диффузного токсического зоба у детей // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №4. — С. 14-24. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12978>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bricheva EB, Nagaeva EV, Pastuhova DA, Babushkin AV, Artemova AM, Brovin DN, Bezlepkina OB, Kalinchenko NY, Urusova LS. Thyroid carcinoma in children with Graves' disease. *Endocrine Surgery*. 2024;18(4):14-24. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12978>