

## Клинические рекомендации

**Комментарии к разделу клинических рекомендаций  
Американской тиреоидной ассоциации, посвященному  
диагностике и лечению узлового зоба у детей****Кияев А.В.**

ГБОУ ВПО “Уральский государственный медицинский университет”, Екатеринбург

Статья посвящена обсуждению раздела клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации, касающегося диагностики и лечения узлового зоба у детей.

**Ключевые слова:** узловой зоб, рак щитовидной железы, дети.

**Comments to part of the American thyroid association guidelines  
for the management of thyroid nodules in children****Kiyaev A. V.**

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

The article is dedicated to the discussion about part of American thyroid association guidelines for the management of thyroid nodules in children.

**Key words:** thyroid nodules, thyroid cancer, children.

**От автора**

21 апреля 2015 г. были приняты к печати, а 25 июля опубликованы в журнале Американской тиреоидной ассоциации (АТА) “Thyroid” указанные клинические рекомендации [1]. Необходимо отметить, что это первые рекомендации, которые рассматривают вопросы диагностики, тактики и лечения **исключительно в отношении детей** с узлами щитовидной железы (ЩЖ) и дифференцированным раком ЩЖ (ДРЩЖ), появившиеся в международной печати. Все ранее опубликованные клинические рекомендации по узловому зобу и раку ЩЖ (РЩЖ) касались взрослых пациентов, а разделы, посвященные детям, входили в их состав, были скудными и гласили о схожей со взрослыми тактике ведения. Мне как эксперту рабочей группы РАЭ, занимающейся в дни написания этой статьи активным обсуждением и согласованием отечественных рекомендаций по узловому зобу, было чрезвычайно интересно ознакомиться с публикацией и, самое главное, разобраться в наличии принципиальных различий в подходах к диагностике и лечению узлового зоба и ДРЩЖ у детей и взрослых, а также в научной обоснованности создания специфических рекомендаций.

**Из “Введения”**

Над созданием этого документа работала международная группа из 14 экспертов, собранная под эгидой АТА, которая провела огромную работу по

анализу литературных данных (список включает 405 источников, опубликованных по апрель 2014 г.), менее половины из которых касаются детского возраста, а полный текст занимает 95 страниц и опубликован на сайте АТА ([www.thyroid.org/professionals/publications/guidelines.html](http://www.thyroid.org/professionals/publications/guidelines.html)).

Традиционно приводится ранжирование рекомендаций по силе доказательности, принятой в АТА (табл. 1). Вызывает удивление, что 11 из 34 рекомендаций присвоен самый высокий уровень доказательности А, хотя здесь же эксперты признаются в том, что на сегодняшний день не имеется клинических исследований, проведенных на высоком доказательном уровне, изучающих исходы после лечения ДРЩЖ у детей, а я бы добавил, как и любой другой тиреоидной патологии в детском возрасте. Признаюсь, именно это обстоятельство побудило меня углубиться в изучение полнотекстового варианта ряда статей, как упомянутых в тексте, так и более свежих, касающихся обсуждаемой тематики.

Одним из основных посылов для создания этих специальных рекомендаций послужили результаты нескольких ретроспективных исследований [2–4], проведенных в последние десятилетия, в которых был зафиксирован рост общей смертности от вторых нетиреоидных злокачественных опухолей среди пациентов с ДРЩЖ, получивших лечение радиоактивным йодом (РЙТ) в детском возрасте.

**Таблица 1.** Сила рекомендаций панели экспертов, базирующихся на имеющихся доказательствах

Класс	Определение
A: строгая рекомендация	Рекомендация базируется на хороших доказательствах того, что действие или вмешательство может улучшить важные для здоровья исходы. Доказательства включают согласующиеся результаты хорошо спланированных и организованных исследований в репрезентативных популяциях, в которых оценен прямой эффект на последствия для здоровья
B: рекомендация	Рекомендация базируется на удовлетворительных доказательствах того, что действие или вмешательство может улучшить важные для здоровья исходы. Доказательства достаточны для определения влияния на последствия для здоровья, но сила доказательств ограничена количеством, качеством или согласованностью отдельных исследований; воспроизводимостью в рутинной практике или косвенным характером доказательств в отношении последствий для здоровья
C: рекомендация	Рекомендация базируется на мнении экспертов
D: рекомендация против	Рекомендация базируется на мнении экспертов
E: рекомендация против	Рекомендация базируется на удовлетворительных доказательствах того, что действие или вмешательство не улучшает важные для здоровья исходы или вред превышает пользу
F: строгая рекомендация против	Рекомендация базируется на хороших доказательствах того, что действие или вмешательство не улучшает важные для здоровья исходы или вред превышает пользу
I: рекомендация ни за, ни против	Панель экспертов пришла к выводу о том, что существующих доказательств недостаточно для рекомендаций за или против определенных действий или вмешательств, потому что имеющиеся доказательства либо плохого качества, либо противоречивы. Как результат, баланс между пользой и вредом не определен

Далее приводятся основные результаты указанных исследований.

1. В ретроспективном исследовании I. Нау и соавт. 20-летняя общая выживаемость в группе из 215 детей, прооперированных различными методами в Клинике Мейо за 68 лет (с 1940 по 2008 г., медиана (Me) наблюдения – 28,7 года, диапазон – 0,6–64,5 года) по поводу папиллярного РЩЖ (ПРЩЖ) в возрасте от 3 до 20 лет (всего 68 из них получили РИТ в средней дозе 79 мКю), была ожидаемой и составила 100% (30-летняя – 98%). Дальнейшее наблюдение (от 30 до 50 лет после первичного лечения) продемонстрировало рост общей смертности, в основном за счет случаев развития нетиреоидных злокачественных опухолей (15 из 22 умерших), а 11 из 15 пациентов получали РИТ в катамнезе [2].

2. В крупном исследовании А.Р. Brown проводился сравнительный анализ исходов (развитие второго рака) 30 278 больных ДРЩЖ (база данных SEER, Национальный институт рака, США), получивших первичное лечение в возрасте от 4 до 100 лет (Me = 42 года), 10 257 (33,9%) из которых получили комбинированную терапию с РИТ. Период наблюдения составлял от 2 мес до 29,7 года (Me = 8,6 года). Доказан более высокий риск развития второго рака в когорте больных ДРЩЖ, получивших РИТ, по сравнению как с общей популяцией, так и с больными без РИТ, а также в когорте заболевших в возрасте от 25 до 49 лет по сравнению с больными других возрастных групп, в том числе и моложе 25 лет (n = 2896) (!) [3].

3. При детальном изучении полнотекстового варианта указанного источника [4] мне не удалось найти никаких упоминаний о детском возрасте!

Таким образом, убедительных доказательств, подтверждающих рост общей смертности от вторых опухолей у детей с ДРЩЖ, получивших РИТ, мне найти не удалось.

### Из раздела “Актуальность”

По данным уже упоминавшегося онкологического регистра SEER, новые случаи РЩЖ у людей моложе 20 лет составляют 1,8% среди всех РЩЖ, диагностированных в американской популяции [5], а также зафиксирован истинный рост ежегодной заболеваемости ДРЩЖ (на 1 млн) среди молодых людей до 30 лет: с 2,77 (1990 г.) до 9,63 (2009 г.) и с 18,35 (1987 г.) до 50,99 (2009 г.) для мужчин и женщин соответственно [6]. В возрасте 15–19 лет ДРЩЖ является восьмым по частоте встречаемости раком у юношей и вторым – у девушек, а также в 5 раз чаще диагностируется у девушек, чем у юношей в этом возрасте.

В структуре РЩЖ у детей в более чем 90% случаев гистологически верифицируется ПРЩЖ. Фолликулярный РЩЖ (ФРЩЖ) встречается редко, еще реже – медуллярный РЩЖ (МРЩЖ), низкодифференцированный и анапластический. Гистологические подтипы ПРЩЖ у детей представлены в основном классическим, солидным, фолликуляр-

ным и диффузно-склерозирующим вариантами. Вместе с тем, особенно у детей до 10-летнего возраста, ПРЩЖ может не иметь классической морфологии, характерной для взрослых, а часто встречаются неинкапсулированные, распространенные формы с обширной внутренней и внешней инвазией, фолликулярной и солидной архитектурой, а также специфическими ядерными изменениями и множественными псаммомными тельцами. У детей, особенно до 5-летнего возраста, повышен риск развития ПРЩЖ после радиационного облучения ЩЖ. Клинические проявления ПРЩЖ существенно не различаются при радиогенных и спорадических формах. В патогенезе РЩЖ критическую роль играет активация *RAS-RAF-MEK-ERK* (mitogen-activated protein kinase) пути. Около 5% детей с “не-медулярным” РЩЖ имеют отягощенную семейную наследственность по несиндромальному РЩЖ.

Клинические проявления ПРЩЖ и ФРЩЖ у детей значительно различаются. ПРЩЖ характеризуется более агрессивным течением, часто с многофокусным распространением, в том числе и с поражением обеих долей, а также обширным региональным метастазированием в лимфатические узлы шеи. При ПРЩЖ более 25% детей имеют гематогенные метастазы в легкие. ФРЩЖ — это, как правило, однофокусная опухоль, редко метастазирующая в региональные лимфоузлы шеи, однако уже при первичном обследовании имеются метастазы в легкие и кости.

Учитывая указанные клинические различия между ПРЩЖ и ФРЩЖ, настоящие рекомендации в основном будут рассматривать вопросы, связанные с диагностикой и лечением ПРЩЖ (*которым отведена большая часть*), а отдельный раздел будет посвящен ФРЩЖ.

Далее будет обсуждаться, пожалуй, ключевой вопрос, который задают себе как эксперты, так и автор этой статьи, а также, подозреваю, и многие мои коллеги: **зачем нам необходимы специальные рекомендации для детей с тиреоидными узлами и РЩЖ?**

ПРЩЖ у детей по сравнению со взрослыми имеет существенные клинические, молекулярные и патологические различия, что требует создания уникальных педиатрических рекомендаций. В клинической практике тиреоидные узлы встречаются редко, однако они имеют более высокий риск злокачественности по сравнению со взрослыми (22–26% против 5–10% в большинстве исследований) [7–9].

В исследовании [7] за 15-летний период было обследовано 300 детей с узлами ЩЖ, из них 125 — проведена токоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) (при узлах >1 см) и по различным показаниям (подо-

зрение на рак по цитологии и узлы >4 см) часть из них была прооперирована (точное число не указано). Гистологически выявлено 28 случаев РЩЖ, что составило 22% (28 из 125) или 9,3% (если рассчитать 28 из 300). Затем сравнили выявленную частоту рака у детей с таковой у взрослых из исследования [10], выполненного по аналогичным критериям в той же клинике: 14,4% РЩЖ (373 из 2587 пациентов с узлами, точное число прооперированных также не указывается), и сделали заключение о более высоком риске рака при узлах у детей.

В обзорной статье М. Niedziela [8] приводится анализ результатов 16 исследований (1960–2004 гг.), в которых средняя частота РЩЖ у детей, **прооперированных по поводу узлового зоба**, составляет 26,4% (299 из 1134) и варьирует от 9,2 до 50%. Мне также было интересно проанализировать литературные данные на эту тему за период с 1994 по 2008 г. (10 источников, 2022 ребенка с узлами ЩЖ) [11]. Выявление РЩЖ напрямую зависело от принятых в той или иной клинике показаний к операции: средняя частота РЩЖ среди всех обследованных пациентов составила 16,2% (от 6,9 до 32,7%), а среди прооперированных детей — 33,2% (от 6,9 до 58,3%).

Третий указанный источник [9] отправляет нас к “детскому” разделу клинических рекомендаций по узловому зобу ААСЕ 2006 г., в которых упоминаются уже цитированные выше исследования.

Поскольку до сегодняшнего дня, несмотря на достаточное количество различных рекомендаций, не существует единых подходов в различных клиниках к оперативному лечению узлового зоба как у взрослых, так и у детей, меня крайне беспокоит, что представленная информация сможет поспособствовать более агрессивной хирургической тактике в отношении детей! Вместе с тем, если сопоставить среднюю заболеваемость ДРЩЖ у детей до 18 лет (1–2 на 1 млн в год) и взрослых (50–100 на 1 млн в год), а также сравнить с распространенностью узлов, выявленных при ультразвуковом скрининге (1–2% у детей и 30–50% у взрослых), то можно заключить, что узлы ЩЖ у детей встречаются в 30 раз реже, а ДРЩЖ выявляется в 50 раз реже, чем у взрослых!

Далее, ссылаясь на ряд наблюдательных исследований, эксперты отмечают, что ПРЩЖ у детей более часто протекает с региональными метастазами в лимфоузлы шеи, экстратиреоидным распространением, а также метастазами в легкие. Однако, несмотря на это, у детей отмечается более низкая смертность от ДРЩЖ по сравнению со взрослыми (2% и менее), а многие дети с пульмонарными метастазами имеют прогрессирование процесса, хотя и достигают его стабилизации после проведения РЙТ, что в

свою очередь ассоциировано с более высокой безрецидивной выживаемостью.

Кроме этого, по сравнению с ПРЩЖ у взрослых у детей отмечается более высокая распространенность различных генных перестроек и низкая частота точечных мутаций в протоонкогенах, встречающихся при ПРЩЖ. Последние молекулярные исследования продемонстрировали, что *BRAF*-мутации — это наиболее часто встречающаяся патология у взрослых с ПРЩЖ (36–83%), но они очень редко встречаются у детей и фактически отсутствуют у молодых пациентов. Это очень важный момент, поскольку наличие мутаций в генах *RAS* и *BRAF* приводит к генетической нестабильности и снижению дифференцировки опухоли, что в свою очередь уменьшает экспрессию натрий-йодного симпортера (НЙС) (*фактор риска развития резистентности к лечению радиоактивным йодом*). Напротив, наиболее часто встречаемые у детей при ПРЩЖ перестройки генов *RET/PTC* не приводят к генетической нестабильности. Указанные молекулярные различия могут являться одним из благоприятных условий лучшего ответа на РЙТ у детей, чем у взрослых с ПРЩЖ, что, вероятно, объясняет более низкую смертность и более редкое прогрессирование до низкодифференцированных типов опухолей у детей. В подтверждение этой гипотезы приводится небольшое исследование у детей ( $n = 23$ ), в котором было выявлено, что наличие отдаленных метастазов и рецидивов рака было ассоциировано только с опухолями с неопределяемым при иммуногистохимическом анализе НЙС, а для достижения ремиссии в этих случаях потребовались значительно большие дозы радиоактивного йода [12].

Не могу судить за вас, уважаемые читатели, ответили ли эксперты на поставленный вопрос, но лично для меня приведенные литературные данные не являются достаточно убедительными для создания специфических детских рекомендаций! Здесь же хотелось бы высказать свое личное мнение о праве на существование самого понятия “детская тиреоидология”. Занимаясь вопросами диагностики и лечения различных заболеваний ЩЖ как у детей, так и у взрослых на протяжении 20 лет, необходимо признать, что, к счастью, серьезная патология ЩЖ в детском возрасте (опухоли ЩЖ, болезнь Грейвса, приобретенный гипотиреоз) встречается редко и провести статистически мощные клинические исследования на высоком доказательном уровне просто не представляется возможным (об этом в тех или иных рекомендациях высказываются и все международные эксперты). В этой связи в клинической практике в отношении детей используются базисные результаты, полученные в исследованиях у взрослых пациентов с аналогичной патологией, т.е. по сути мы

транслируем имеющиеся клинические рекомендации на детский возраст.

### Рекомендация 1

Понятие детского возраста должно быть ограничено пациентами до 18 лет включительно. Установление этого единого верхнего возрастного предела даст возможность для лучшего понимания потенциальных исходов и течения опухолей у детей. С практической точки зрения отдельные центры могут наблюдать детей и в возрасте между 18 и 21 годами. Клиницисты могут наблюдать детей в соответствии с этими рекомендациями до достижения 18-летнего возраста.

#### Класс С

### Рекомендация 2

Остается неясным, имеют ли дети молодого возраста (<10–15 лет) больший риск в отношении диссеминированных форм рака или высокой частоты рецидивов. Другие факторы независимо от возраста (подходы к лечению, генетические особенности, облучение) могут взаимодействовать и модифицировать этот риск. Тем не менее такие исследования с большой пропорцией детей показали высокий риск прогрессирования и рецидива болезни. С целью уточнения этих дискуссионных вопросов эксперты рекомендуют объединить группы “препубертат” и “пубертат/постпубертат” в будущих исследованиях, которые должны быть выполнены по единым стандартам и хорошо спланированы, для того чтобы выяснить потенциальное влияние периода полового созревания на заболеваемость и течение ДРЩЖ у детей.

#### Класс В

### Рекомендация 3

Детям с ДРЩЖ медицинская помощь должна оказываться командой врачей, имеющих достаточный опыт в наблюдении и лечении этой категории пациентов. Создание междисциплинарной команды будет способствовать принятию решения относительно оптимальной терапии и позволит уменьшить возможность слишком агрессивного либо неадекватного лечения и длительного наблюдения.

#### Класс С

### Из обсуждения раздела рекомендаций по узловому зобу у детей

Опять же речь идет о более высоком риске РЩЖ в узлах у детей, о чем уже говорилось выше. В отношении распространенности узлов у детей по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и по данным

**Таблица 2.** Наследственные опухолевые синдромы, ассоциированные с тиреоидными узлами или ВДРЩЖ

Синдром	Гены (локализация)	Тип тиреоидной патологии
<i>APC</i> -ассоциированный полипоз (семейный аденоматозный полипоз [FAP], синдром Гарднера, синдром Турко) Комплекс Карни	<i>APC</i> (5q21-q22)  <i>PRKARIA</i> (17q24.2) “ <i>CNC2</i> ” (2p16)	ПРЩЖ  Многоузловой зоб. Фолликулярная аденома. ВДРЩЖ (ПРЩЖ и ФРЩЖ)
<i>DICER1</i> -синдром	<i>DICER1</i> (14q32.13)	ВДРЩЖ (вследствие второй соматической мутации в <i>DICER1</i> , возможно связанной с лечением плевро-пульмонарной бластомы)
<i>PTEN</i> -гамартома опухолевый синдром (синдром Коудена, синдром Банная–Рили–Рувалкаба, <i>PTEN</i> -связанный Протеус-синдром и Протеус-подобный синдром)	<i>PTEN</i> (10q23)	Многоузловой зоб. Фолликулярная аденома. ВДРЩЖ (чаще ФРЩЖ)
Синдром Вернера	<i>WRN</i> (8p12)	ВДРЩЖ (ПРЩЖ и ФРЩЖ)

аутопсии приводятся цифры от 1–5% у детей до 13% у подростков [13, 14], причем в первом проспективном исследовании [13] речь идет в основном о частоте РЩЖ и возможном влиянии на его развитие Чернобыльской катастрофы, а вторая работа датируется 1965 г. и даже реферата мне найти не удалось. Вместе с тем дается ссылка на крупное эпидемиологическое исследование, проведенное в Японии [15], в котором на ультразвуковом аппарате экспертного класса было обследовано 4365 детей в возрасте от 3 до 18 лет и выявлено 56,88% кистозных образований в ЩЖ, из них только 4,58% диаметром >5 мм, а также 1,65% солидных узлов, из них диаметром >5 мм – 1,01%. Кроме того, авторами отмечается **очень высокая частота эктопии тимуса** (в среднем среди всех возрастных групп – 1,95%) **с пиком на возраст от 3 до 9 лет – 4,6%**! Эти данные проливают свет на важнейшую проблему медицинских осмотров (включающих УЗИ ЩЖ) детей в России, при которых выявляется огромное количество так называемых кист и узлов до 5 мм в диаметре, не имеющих клинического значения, но направляемых на бесчисленные консультации детских эндокринологов! Зачастую дети направляются и на ТАБ при выявлении подозрительного на злокачественность узла, под маской которого скрывается неизвестная большинству врачей лучевой диагностики, но так часто встречающаяся, особенно у дошкольников, эктопия тимуса! Заинтересовавшись этой публикацией, резюмирую результаты еще ряда крупных эпидемиологических исследований у детей, которые были инициированы в Японии после трагедии на Фукусиме в 2011 г. [16–18]. Во-первых, дается четкое ультразвуковое понятие тиреоидного узла – “солидное или солидное с кистозным компонентом образование  $\geq 5,1$  мм в диаметре”. Во-вторых, клиническое значение придается только кистам >20 мм в диаметре. В-третьих, кистозные образования менее 5 мм в диаметре не тре-

буют динамического наблюдения, поскольку встречаются у 50–60% детей при применении высокоразрешающего УЗИ. Интересные данные были получены той же группой авторов [15] в процессе динамического наблюдения за 31 ребенком с узлами >5 мм и кистами >20 мм через 2–15 мес после исходной диагностики [16]. Наличие кист подтвердилось у 7 из 11, узлов >5 мм – у 19 из 20, и у одного из них был диагностирован ПРЩЖ (0,02%). Авторы делают вывод об очень низкой частоте РЩЖ в детской популяции. В целом, распространенность клинически значимых узлов и кист у детей по результатам УЗИ составляет от 0,2% в младшей возрастной группе до 2% среди подростков, а эктопия тимуса встречается в обратной возрастной пропорции – от 5,2 до 0,2% [15–18].

Далее обсуждаются группы высокого риска по развитию узлового зоба и РЩЖ у детей в аспекте необходимости проспективного скрининга. Выделяют несколько факторов риска, ассоциированных с развитием тиреоидных узлов: йодный дефицит, предшествующие радиационное облучение и тиреоидные заболевания, а также несколько генетических синдромов (табл. 2).

В одну из групп с наиболее высоким риском развития РЩЖ входят пациенты, получившие облучение головы и шеи в детском возрасте по поводу первичной опухоли, особенно лимфомы Ходжкина, лейкоза, опухолей центральной нервной системы. Пик развития вторичной опухоли (РЩЖ) отмечается через 15–20 лет после облучения, с наиболее высоким риском развития РЩЖ после лучевой нагрузки в дозе 20–29 Гр. Применение высокоразрешающего УЗИ в этой группе пациентов позволяет выявлять непальпируемые образования, однако нет убедительных данных в пользу доклинического скрининга этих узлов, поскольку их ранняя диагностика существен-

но не влияет на качество и продолжительность жизни пациентов. Вместе с тем рутинное использование ультразвукового скрининга в этой группе позволяет случайно выявить различные изменения структуры ЩЖ, в частности эктопию тимуса, которые могут привести к неправильной интерпретации клинической картины и неоправданному дальнейшему тестированию (ТАБ) и даже лечению.

Ограничены данные по частоте РЩЖ на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ) у детей. В тексте приводится одна ссылка на наблюдательное исследование итальянских авторов [19]. Из 365 детей в возрасте от 3 до 17 лет с АИТ ТАБ была выполнена в 39 случаях при узлах более 1 см и в 4 — менее 1 см в диаметре, но с подозрительными ультразвуковыми признаками. Из этих 23 прооперированных детей в 11 случаях был выявлен ПРЩЖ, таким образом, частота РЩЖ среди всех детей с АИТ составила 3%.

#### Рекомендация 4(А)

Ежегодный клинический осмотр рекомендуется детям с высоким риском тиреоидных опухолей. Дополнительные методы визуализации необходимо применять в случаях выявления пальпируемых узлов, асимметричного увеличения ЩЖ и/или увеличения шейных лимфатических узлов, обнаруженных при осмотре.

##### Класс В

На мой взгляд, совершенно обоснованная рекомендация в силу редкости РЩЖ у детей. Акцентирую внимание, что речь идет только о детях из групп высокого риска! Напомню, что в России УЗИ ЩЖ делается в рамках диспансеризации доброй трети всей детской популяции!

#### Рекомендация 4(В)

У детей с облучением ЩЖ в анамнезе УЗИ позволяет обнаружить маленькие узлы, однако эксперты не уверены в необходимости предварительного использования УЗИ до клинического осмотра шеи в этой группе детей, поскольку не доказано, что раннее выявление субклинического заболевания может повлиять на отдаленные исходы. Следовательно, рутинный ультразвуковой скрининг в группе детей с высоким риском ДРЩЖ может быть как рекомендован, так и нет, до тех пор пока не накопится достаточных данных в его пользу.

##### Класс I

Рекомендация уровня “ни за, ни против”. Личная позиция автора — “за”.

#### Рекомендация 4(С)

Пациенты с высоким риском развития семейного ДРЩЖ должны быть направлены в специализированные центры, где им смогут обеспечить полное обследование, наблюдение, генетическое консультирование и адекватное лечение.

##### Класс С

#### Рекомендация 4(Д)

Для всех пациентов с АИТ, у которых имеется подозрение на узел либо существенная асимметрия долей, выявленные при клиническом осмотре, необходимо выполнение УЗИ опытным оператором, особенно если имеется шейная лимфоаденопатия.

##### Класс В

Абсолютно согласен! Однако с учетом того, что в России УЗИ при АИТ у детей делается фактически ежегодно, если не чаще, осталось только найти опытного оператора для каждого либо последовать-таки рекомендации уважаемых экспертов.

Ниже представлены алгоритм диагностики и лечения детей с тиреоидными узлами (рисунок), который несколько отличается от аналогичного алгоритма для взрослых пациентов (АТА, 2009), **рекомендации и обсуждение специфических различий**.

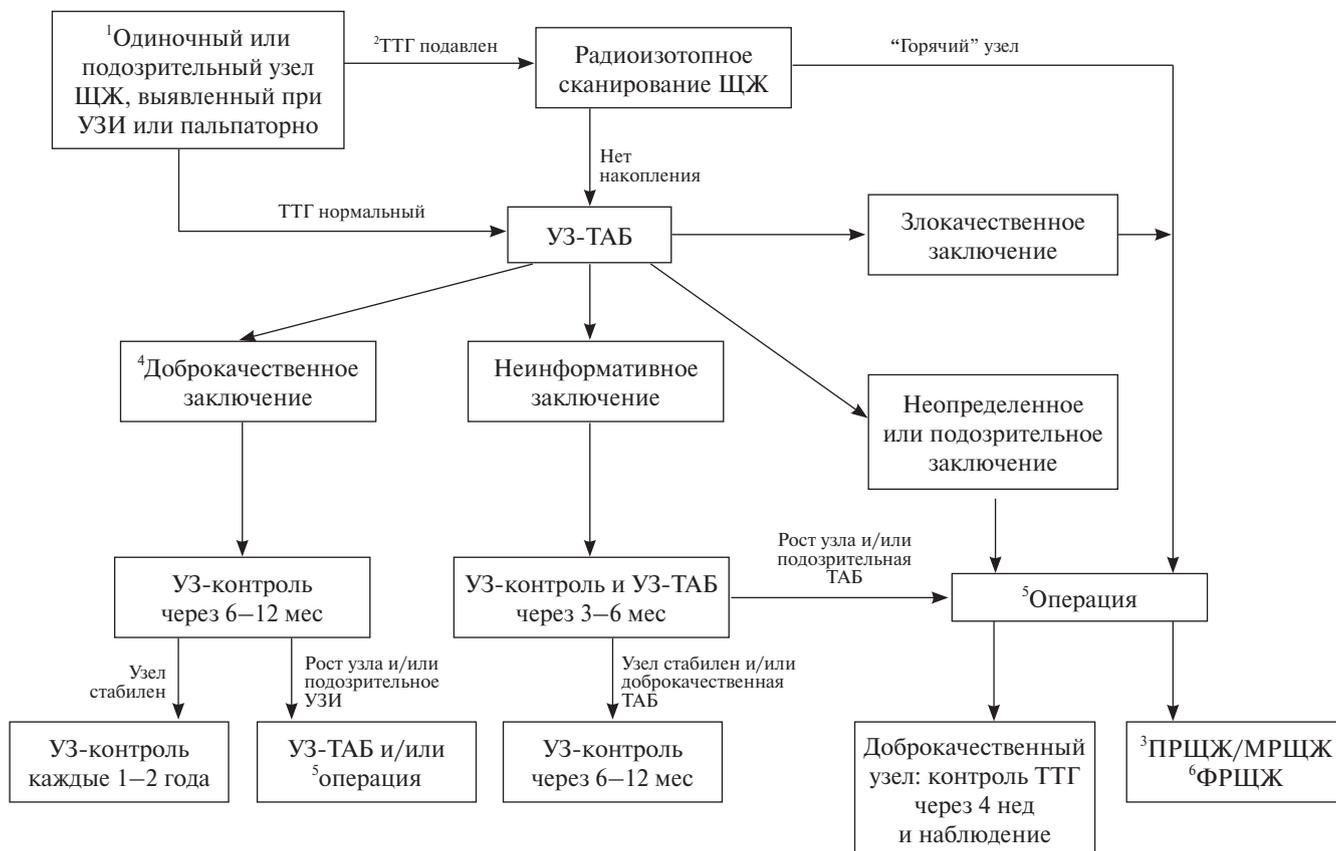
#### Рекомендация 5

Диагностика и лечение тиреоидных узлов у детей (рисунок) должны быть такими же, как у взрослых пациентов, за исключением: а) показания к ТАБ узлов у детей должны быть обоснованы в первую очередь ультразвуковыми признаками и клиническими особенностями узла, а не его размерами; в) все ТАБ у детей должны быть выполнены под ультразвуковым контролем; с) дооперационная ТАБ при гиперфункционирующих узлах у детей не показана, поскольку в любом случае необходимо удалять; d) диффузно-инfiltrативные (*диффузно-склерозирующие*) формы ПРЩЖ могут встречаться у детей, и это должно учитываться в случаях клинически подозрительной ЩЖ; е) оперативное лечение (гемитиреоидэктомия + истмусэктомия) предпочтительнее повторной ТАБ в большинстве узлов с неопределенным цитологическим заключением (*атипия неопределенного значения*).

##### Класс В

#### Рекомендация 6

Положительный тест на генетические мутации показал высокую вероятность ассоциации с РЩЖ. Вместе с тем у детей недостаточно данных, подтверждающих, что отрицательный генетический тест надежно исключает злокачественность. Хотя моле-



Алгоритм первичного обследования, лечения и наблюдения детей с узловым зобом.

**Примечания.**

- <sup>1</sup> Речь идет о солидных узлах, или узлах с частично кистозным компонентом  $\geq 1$  см, или узлах с характерными ультразвуковыми особенностями у детей, не имеющих персонального риска по РЩЖ.
- <sup>2</sup> ТТГ ниже нижнего предела референсных значений.
- <sup>3</sup> См. рекомендации по лечению ПРЩЖ и МРЩЖ.
- <sup>4</sup> Оперативное лечение может быть обоснованным при наличии подозрительных на злокачественность ультразвуковых признаков и клинических проявлений; размерах узла  $> 4$  см; компрессионном синдроме, а также при желании пациента и/или родителей.
- <sup>5</sup> Гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка рекомендуется в большинстве случаев автономных узлов и субклинического гипертиреоза. В случае подозрительного или неопределенного цитологического заключения обосновано интраоперационное срочное гистологическое исследование. Тотальная тиреоидэктомия проводится при подозрительных на злокачественность или при злокачественном заключениях.
- <sup>6</sup> Окончательное решение о дальнейшей тактике при ФРЩЖ (тиреоидэктомия  $\pm$  РЙТ или наблюдение  $\pm$  супрессивная терапия) должно быть основано на результатах окончательного гистологического заключения.

кулярные исследования являются многообещающими в плане дополнения результатов ТАБ, особенно при узлах с “атипией неопределенного значения”, в детском возрасте не имеется достаточно убедительных данных и проведение молекулярно-генетического исследования не может быть рутинно рекомендовано до будущих результатов.

**Класс E**

**Рекомендация 7**

Мы не способны рекомендовать **за или против** рутинного использования терапии левотироксином

(*имеется в виду супрессивная терапия*) у детей с доброкачественными тиреоидными узлами. В целом, имеющиеся данные подтверждают эффективность терапии левотироксином в уменьшении размеров и последующем изменении структуры узлов, но не имеется сведений относительно потенциального эффекта против безопасности длительной супрессивной терапии. У пациентов с компрессионным синдромом или отягощенным лучевым анамнезом терапия левотироксином может быть более успешной и обоснованной.

**Класс I**

В практике не встречал детей с тиреоидными узлами, вызывающими компрессионный синдром (сдавление трахеи). Теоретически, наверное, это возможно при размерах узлов >10 см. Весьма сомнительно, что супрессивная терапия L-T<sub>4</sub> в подобных случаях будет успешной, тем более что в следующей рекомендации наличие компрессионного синдрома уже считается показанием к операции! По моему мнению, единственным возможным показанием для супрессивной терапии у детей является наличие косметического дефекта, причем ее эффективность повышается при сочетании с этаноловой деструкцией.

### Рекомендация 8

Узлы с доброкачественным цитологическим заключением требуют динамического ультразвукового контроля, а в случаях появления подозрительных ультразвуковых признаков или роста узла показано проведение повторной ТАБ. Лобэктомия может быть выполнена при компрессионном синдроме и косметическом дефекте или желании пациента/родителей, должна обсуждаться во всех случаях доброкачественных узлов >4 см, а также при их существенном росте и появлении других подозрительных на злокачественность признаков.

#### Класс В

### Рекомендация 9

У детей с подавленным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) должна быть выполнена радиоизотопная скинтиграфия. Повышенное накопление радиофармпрепарата в пределах узла подтверждает наличие функциональной автономии. Оперативное лечение, как правило лобэктомия, рекомендуется при большинстве автономных узлов у детей.

#### Класс А

Согласно представленному алгоритму, у всех детей с выявленными узлами >1 см тестом первого уровня является **определение уровня ТТГ**. Цель, преследуемая экспертами, очевидна — раннее выявление и хирургическое лечение токсических узлов. Вместе с тем литературных данных о распространенности токсических узлов у детей практически нет, что косвенно свидетельствует в пользу их крайней редкости. Одно из двух исследований (второе — посвящено описанию соматических активирующих мутаций гена рецептора ТТГ (TSHR) у двух детей с токсическими аденомами [20]), которое неоднократно цитируется в разделе документа, посвященном обсуждению тактики при токсических узлах, принадлежит группе польских авторов, выявивших “горячие” узлы у 31 ребенка (Me — 15 лет, средний диаметр узла — 3,6 см) из 411 детей в течение 5 лет (1996–2000 гг.), а ежегодная заболева-

емость в исследуемой популяции составляла в разные годы от 0,23 до 0,8 на 100 000 [21]. При изучении полнотекстового варианта статьи выяснилось, что у 14 из 31 ребенка при радиологическом обследовании накопление радиофармпрепарата отмечалось не только в узле, но и в окружающей тиреоидной ткани, что априори исключает наличие классического “горячего” узла, принятого в радиологии! Среди этих же 14 детей в 8 случаях был диагностирован РЩЖ, а из 17 “истинно” токсических узлов — только в одном случае. Кроме этого, у 8 из 31 ребенка с “горячими” узлами был нормальный уровень ТТГ — каким образом были выявлены эти узлы, остается загадкой! В заключении делается вывод о том, что при выявлении токсических узлов у детей, в которых РЩЖ встречается чаще, чем у взрослых, оперативное лечение предпочтительнее РЙТ! И это единственное исследование (!), на сомнительных результатах которого строится вся тактика при токсических узлах у детей (акцентирую внимание на самом высоком уровне доказательности А — **рекомендация 9**)! При поиске в PubMed удалось найти две статьи [22, 23], в которых описано по одному клиническому случаю выявления ПРЩЖ в токсических узлах размерами более 3,5 см у детей в возрасте 11 и 15 лет. Кроме этого, без каких-либо ссылок обсуждается потенциальный мутагенный эффект малых доз радиации при РЙТ на нормальную окружающую ткань.

Таким образом, раздел, посвященный раннему скринингу и дальнейшим терапевтическим действиям в отношении токсических узлов у детей, выглядит недостаточно убедительным и малопримемым в реальной клинической практике. Вне всякого сомнения, токсические узлы, хоть и очень редко, но встречаются в детском возрасте. Исходя из цитированных литературных данных [20, 22, 23], основное значение в развитии токсических узлов у детей придается соматическим активирующим мутациям гена TSHR, а выявляются такие узлы, как правило, при размерах более 3,5 см [20–23], что соответствует и собственному клиническому опыту. В этой связи имеет клиническое значение и экономическую эффективность определение ТТГ не при всех выявляемых узлах у детей, а только при узлах больших размеров (>2,5–3,0 см). При ТТГ ниже 0,5 мМе/л показано радиологическое обследование. В случае “горячих” узлов солидного строения, имеющих подозрительные на злокачественность ультразвуковые признаки, целесообразно проведение ТАБ под контролем УЗИ. При исключении опухолевого происхождения узла по данным цитологического заключения появляется возможность индивидуального применения РЙТ или этаноловой деструкции.

В отношении необходимости определения кальция при выявлении тиреоидных узлов у детей приводятся следующие контрдоводы: “Спорадический

медулярный рак у детей встречается крайне редко (впрочем, так же как и наследственные формы, по собственному опыту — 1 случай за 20 лет). Кроме того, референсные диапазоны кальцитонина у детей в значительной степени варьируют и окончательно не утверждены, а уровень кальцитонина зависит от фоновых тиреоидных болезней, в частности АИТ. Необходимы дальнейшие исследования экономической эффективности определения кальцитонина у детей с тиреоидными узлами”.

Хорошо известно, что определение базального и/или стимулированного кальцитонина имеет более высокую точность по сравнению с ТАБ в дооперационной диагностике МРЩЖ. Вместе с тем, учитывая крайнюю редкость этого серьезнейшего заболевания у детей (к слову, он встречается в десятки раз реже, чем ДРЩЖ и токсические узлы), присоединяюсь к мнению экспертов о нецелесообразности его определения при всех тиреоидных узлах у детей. По моему представлению, определение кальцитонина у детей может иметь клиническое значение только в случаях неопределенного, подозрительного и злокачественного цитологического заключения, при отягощенном по МРЩЖ семейном анамнезе независимо от размеров узла, а также при неинформативной ТАБ узлов, имеющих клинические (в том числе ультразвуковые) признаки, подозрительные на РЩЖ.

Хотелось бы обратить внимание на несоответствие между алгоритмом (примечание 1) и рекомендацией 5а в отношении размеров “узла”, который необходимо пунктировать. Удивительно, что ни в одной из рекомендаций не указываются точные размеры, при которых показана ТАБ! Резюмируя все вышесказанное, показания к ТАБ у детей, которая во всех случаях (!) должна выполняться под ультразвуковым контролем (рекомендация 5в), представляются следующим образом: 1) солидные или солидные с частично кистозным компонентом узлы, равные или превышающие в максимальном размере (как правило, в длину) 1 см; 2) узлы от 5,1 до 9,9 мм при наличии факторов риска РЩЖ: а) наследственные опухолевые синдромы, ассоциированные с РЩЖ (табл. 2); б) отягощенный семейный анамнез по МРЩЖ или ДРЩЖ; в) предшествующее облучение головы или шеи в дозе более 20 Гр; г) солидные гипозоногенные узлы с наличием одного и более высоко подозрительных на злокачественность ультразвуковых признаков (“неровные границы”, “отсутствие нормальной тиреоидной ткани между узлом и капсулой ЩЖ”, “микрокальцинаты”, “высота узла больше ширины”); д) наличие увеличенных или структурно измененных шейных лимфатических узлов (3, 4 и 6-й уровень), выявленных при УЗИ.

Для цитологической диагностики рекомендуется использовать уже хорошо известную и положительно зарекомендовавшую себя классификацию Бетесда

(2007), принципиальными нововведениями в которой являются цитологическое заключение “**атипия неопределенного значения**” (категория 3 — АНЗ), а также определение риска злокачественности для каждого класса заключений и соответствующая им дальнейшая терапевтическая тактика. Под маской заключения АНЗ могут скрываться следующие морфологические изменения в ЩЖ: опухоль; АИТ; инволюционные изменения узла (кистозная дегенерация, геморрагические изменения); репарация после РЙТ; малоклеточный мазок с преобладанием фолликулярных клеток с наличием структурной атипии или клеток Порта; дефекты окрашивания цитологического препарата. Риск злокачественности при этой категории у взрослых пациентов составляет 5–15%, а в плане тактики рекомендуется повторная ТАБ и только в случае повторного заключения АНЗ — гемитиреоидэктомия. Вместе с тем, согласно предлагаемому в алгоритме и рекомендации 5е подходу, при выявлении у детей АНЗ сразу же рекомендуется выполнение гемитиреоидэктомии с интраоперационным гистологическим исследованием. Однако в обоснование этой чрезмерно агрессивной хирургической тактики приводятся всего две публикации одного исследования [24, 25], в котором из 43 случаев тиреоидных узлов у детей с АНЗ было прооперировано 25 и в 7 случаях (16,2% — из всех и 28% — из прооперированных) гистологически был верифицирован ДРЩЖ! В силу отсутствия доказательной базы рекомендуемого подхода при АНЗ у детей наиболее предпочтительной мне видится наблюдательная тактика, принятая у взрослых пациентов, по крайней мере до публикации результатов будущих исследований у детей. Бесспорно, эта категория тиреоидных узлов у детей требует более тщательного клинического анализа. При наличии указанных выше факторов риска РЩЖ наиболее целесообразным является оперативное лечение.

Далее хотелось бы обсудить еще два спорных момента относительно терапевтической тактики при доброкачественных узлах, отраженных в примечании 4 к алгоритму и рекомендации 8. При динамическом ультразвуковом контроле повторная ТАБ рекомендуется либо при изменении структуры узла и появлении подозрительных признаков (вероятно, увеличение лимфоузлов тоже подразумевается), либо при его росте. Если первое показание вполне обосновано и логично, то по поводу роста узла не дается никаких критериев у детей (ссылка — только “взрослые” критерии: рост >50% от объема узла или >20% в двух измерениях). Вместе с тем в тексте упоминается, что размеры узлов увеличиваются пропорционально росту ребенка и не являются показателем злокачественности.

Кроме этого, возникают большие сомнения в обоснованности ряда показаний к операции при до-

брокачественных узлах, в частности: **размеры узла >4 см, желание пациента или родителей**, а также уже упомянутые выше показания для повторной ТАБ — рост узла и подозрительные ультразвуковые признаки! Не совсем понятно, откуда появилась цифра 4 см, введенная в некую точку разделения для принятия решения об удалении тиреоидных узлов у детей! Статьи, на которые ссылаются эксперты, посвящены исключительно “взрослым” узлам >4 см, при которых снижается точность ТАБ в диагностике злокачественных образований. Очевидно, что у большинства детей с узлом >4 см будет иметь место как минимум косметический дефект. Если же говорить **о желании как показании к операции**, то сразу же вспоминаются существовавшие до недавнего времени мифы отечественной эндокринной хирургии, стопроцентно возбуждавшие желание согласиться на операцию!

Резюмируя вышесказанное, необходимо признать, что на сегодняшний день отсутствует достаточная доказательная база для обоснования и создания специфических рекомендаций в отношении диагностики и лечения тиреоидных узлов у детей. Фактически подавляющая часть рекомендаций базируется на аналогичных рекомендациях для взрослых, с попыткой обозначить “детские” различия на основании одного-двух статистически слабых исследований. К несомненным преимуществам этого раздела следует отнести: ограничение показаний к ультразвуковому скринингу узлов у детей и приоритетное значение пальпации; рекомендации по обязательному ультразвуковому контролю при выполнении ТАБ; внедрение в практику цитологической классификации Бетesda; обозначение перспективных направлений для будущих исследований.

## Список литературы

- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-759. doi: 10.1089/thy.2014.0460.
- Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, et al. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg*. 2010;34(6):1192-1202. doi: 10.1007/s00268-009-0364-0.
- Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):504-515. doi: 10.1210/jc.2007-1154.
- Rubino C, De Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*. 2003;89(9):1638-1644. doi: 10.1038/sj.bjc.6601319.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010).
- Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, et al. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: A population-based study. *J Pediatr*. 2014;164(6):1481-1485. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.059.
- Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3238-3245. doi: 10.1210/jc.2013-1796.
- Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(2):427-453. doi: 10.1677/erc.1.00882.
- Nodules AaMETFOT. American association of clinical endocrinologists and Associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 2006;12(1):63-102. doi: 10.4158/ep.12.1.63.
- Yassa L, Cibas ES, Benson CB, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*. 2007;111(6):508-516. doi: 10.1002/cncr.23116.
- Кияев А.В. Заболевания щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе (эпидемиология, дифференциальная диагностика, терапевтическая тактика): Дис. ... д-ра мед. наук. — Москва; 2008. [Kiyayev AV. Zaboolevaniya shchitovidnoi zhelezy u detei i podrostkov v iododefitsitnom regione (epidemiologiya, differentsial'naya diagnostika, terapevticheskaya taktika). [PhD dissertation] Moscow; 2008. (In Russ.)]
- Patel A, Jhiang S, Dogra S, et al. Differentiated thyroid carcinoma that express sodium-iodide symporter have a lower risk of recurrence for children and adolescents. *Pediatr Res*. 2002;52(5):737-744. doi: 10.1203/00006450-200211000-00021.
- Niedziela M, Korman E, Breborowicz D, et al. A prospective study of thyroid nodular disease in children and adolescents in Western Poland from 1996 to 2000 and the incidence of thyroid carcinoma relative to iodine deficiency and the Chernobyl disaster. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(1):84-92. doi: 10.1002/pbc.10421.
- Oertel JE, Klinck GH. Structural changes in the thyroid glands of healthy young men. *Med Ann Dist Columbia*. 1965;34:75-77.
- Akiba S, Hayashida N, Imaizumi M, et al. Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamanashi and Nagasaki. *PLoS One*. 2013;8(12):e83220. doi: 10.1371/journal.pone.0083220.
- Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H, et al. Thyroid ultrasound findings in a follow-up survey of children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamanashi, and Nagasaki. *Sci Rep*. 2015;5:9046. doi: 10.1038/srep09046.
- Shimura H, Suzuki S, Fukushima T, et al. Prevalence of thyroid nodular lesions in children and adolescents. *Fukushima J Med Sci*. 2014;60(2):196-202. doi: 10.5387/fms.2014-28.
- Iwaku K, Noh JY, Sasaki E, et al. Changes in pediatric thyroid sonograms in or nearby the Kanto region before and after the accident at the Fukushima daiichi nuclear power plant. *Endocr J*. 2014;61(9):875-881. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0032.
- Corrias A. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(6):526. doi: 10.1001/archpedi.162.6.526.

20. Schwab KO, Pfarr N, Van Der Werf-Grohmann N, et al. Autonomous thyroid adenoma: Only an adulthood disease? *J Pediatr.* 2009;154(6):931-933.e932. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.12.019.
21. Niedziela M, Breborowicz D, Trejster E, et al. Hot nodules in children and adolescents in Western Poland from 1996 to 2000: Clinical analysis of 31 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(6). doi: 10.1515/jpem.2002.15.6.823.
22. Tfiayli HM, Teot LA, Indyk JA, et al. Papillary thyroid carcinoma in an autonomous hyperfunctioning thyroid nodule: Case report and review of the literature. *Thyroid.* 2010;20(9):1029-1032. doi: 10.1089/thy.2010.0144.
23. Ruggeri RM, Campenni A, Giovinazzo S, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma presenting as toxic nodule in an adolescent: Coexistent polymorphism of the TSHR and GSA genes. *Thyroid.* 2013;23(2):239-242. doi: 10.1089/thy.2012.0279.
24. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol.* 2012;120(5):342-350. doi: 10.1002/cncy.21199.
25. Smith M, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Indeterminate pediatric thyroid fine needle aspirations: A study of 68 cases. *Acta Cytol.* 2013;57(4):341-348. doi: 10.1159/000351029.

---

**Кияев Алексей Васильевич** – д.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФПК и ПП, главный детский эндокринолог МЗ Свердловской области, ГБОУ ВПО “Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия.

Для корреспонденции: Кияев Алексей Васильевич – thyroend@mail.ru