

УДК: 616.44-002+616.44-006

## РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ФОНОВОЇ ТИРЕОЇДНОЇ ПАРЕНХИМИ (двадцятип'ятирічне дослідження)

*О.В. Мужичук<sup>1</sup>, Н.І. Афанасьєва<sup>2</sup>, В.В. Мужичук<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут медичної радіології імені С.П. Григор'єва АМН України», м. Харків

<sup>3</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Було проведено аналіз клінічних випадків раку щитовидної залози (РЩЗ) у 2506 хворих, які були оперовані або консультовані в Інституті медичної радіології протягом 1982-2006 рр. Проводили аналіз стану тиреоїдної паренхіми, в якій виникла злоякісна пухлина, та визначали морфологічний варіант тиреоїдного раку. Визначали загальну кількість хворих на РЩЗ, кількість та відсоток раку, що перебігав разом з доброякісною патологією та, відповідно, кількість та відсоток випадків «чистого» тиреоїдного раку. Протягом двадцяти років, що минули після аварії на ЧАЕС визначалось збільшення кількості випадків вперше виявлених тиреоїдних карцином. Найбільш інтенсивне зростання кількості раків зафіксовано протягом останнього п'ятиріччя – 2001-2006 рр. В певному відсотку випадків (16-47) пухлинний процес розвивався на тлі доброякісної тиреоїдної патології, найчастіше на тлі різних варіантів зоба та аутоімунного тиреоїдиту. З часом простежується чітка направленість до зростання кількості всіх варіантів тиреоїдного раку, що виникає на тлі доброякісної патології щитовидної залози.

**КЛЮЧЕВІ СЛОВА:** щитовидна залоза, рак, статистика

## РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОСОБЕННОСТИ ФОНОВОЙ ТИРЕОИДНОЙ ПАРЕНХИМЫ (двадцатипятилетнее исследование)

*А.В. Мужичук<sup>1</sup>, Н.И. Афанасьева<sup>2</sup>, В.В. Мужичук<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет, Украина

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Институт медицинской радиологии имени С.П. Григорьева АМН Украины», г. Харьков

<sup>3</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Был проведен анализ клинических случаев рака щитовидной железы (РЩЖ) у 2506 больных, оперированных или консультированных в Институте медицинской радиологии на протяжении 1982-2006 гг. Анализировалось состояние паренхимы щитовидной железы в которой развивалась злокачественная опухоль, определялся морфологический вариант тиреоидного рака. Определялось общее количество больных РЩЖ, количество и процент рака, протекавшего совместно с доброкачественной тиреоидной патологией и, соответственно, количество и процент случаев «чистого» тиреоидного рака. На протяжении двадцати лет, минувших после аварии на ЧАЭС отмечалось увеличение количества случаев впервые выявленных тиреоидных карцином. Наиболее интенсивное увеличение количества случаев РЩЖ зафиксировано в течение последних пяти лет – 2001-2006 гг. В определенном проценте случаев (16-47) опухолевый процесс развивался на фоне доброкачественной тиреоидной патологии, чаще всего на фоне различных вариантов зоба и аутоиммунного тиреоидита. Со временем прослеживается четкое увеличение количества всех вариантов тиреоидного рака, возникающего на фоне доброкачественной патологии щитовидной железы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** щитовидная железа, рак, статистика

## THYROID CANCER AND SPECIAL FEATURE OF BACKGROUND THYROID PARENCHYMA (twenty-five year old study)

*A.V. Muzhichuk<sup>1</sup>, N.I. Afanasyeva<sup>2</sup>, V.V. Muzhichuk<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>State establishment «S.P. Grigoriev Institute for medical radiology academy of medical science of Ukraine», Kharkov

<sup>3</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

Analysis of the clinical cases of thyroid cancer (TC) in 2506 patients, operated or treated in the Institute of medical radiology for the elongation 1982-2006 yr. was carried out. State of thyroid gland parenchyma, where malignant tumor was developed, was analyzed. Also, the morphological version of thyroid cancer was determined. The total quantity of the patients with TC, a quantity and the percentage of cancer, which flowed together with the benign thyroid gland pathology, correspondingly, a quantity and the percentage of the "clean" thyroid cancer was determined to. An increase of primary thyroid carcinomas for a twenty year

period, which passed after Chernobyl accident was noted. The most intensive increase of TC is fixed for the last five year period – 2001-2006. In the high percentage of cases (16-47) tumor was developed against the background benign thyroid pathology, most frequently on the diverse variants of goiter and autoimmune thyroiditis. Last time a clear increase in the quantity of all versions of thyroid cancer, which appears against the background of the benign thyroid pathology is outlined.

**KEY WORDS:** thyroid, cancer, medical statistics

Профілактика діагностики та лікування пухлин щитовидної залози – одна з актуальних проблем сучасної онкології. Це пов'язано із постійним удосконаленням методів діагностики новоутворів щитовидної залози, та існуванням великої кількості невирішених питань їх перебігу й лікування [1, 2].

Рак щитовидної залози (РЩЗ) є найбільш поширеною пухлиною ендокринної системи [3, 4]. Статистика раку в Україні протягом останніх майже трьох десятиріч свідчить, що темпи приросту РЩЗ за останнє десятиріччя становили 131-135 рази, що значно перевищує показники інших онкологічних захворювань і зараз РЩЗ становить близько 1,5-2% від усіх злоякісних новоутворів [5-7].

В останні роки простежується тенденція до зростання захворюваності на цю патологію [8]. І хоча певний відсоток зростання захворюваності пов'язаний з впровадженням у клінічну практику сучасних методів обстеження хворих [9, 10], все ж існують дані про дійсне зростання захворюваності на РЩЗ, що обумовлено цілою низкою чинників, в тому числі і впливом факторів довкілля. У сучасних радіаційно-екологічних умовах України, промислово розвинутого регіону центральної Європи, після катастрофи на Чорнобильській АЕС питання про поширеність РЩЗ стоїть дуже гостро.

При визначенні патогенетичних аспектів виникнення тиреоїдного раку крім стимулюючого впливу на проліферативну активність тиреоїдних клітин ТТГ і його рецепторів [11, 12] та ролі молекулярно-генетичних чинників у неопластичній трансформації тиреоцитів [13, 14], очевидно, треба враховувати такий важливий компонент, як стан фонової тиреоїдної паренхіми, на якому виникає та розвивається РЩЗ, оскільки фонові процеси хоч і не є безпосередніми попередниками пухлини з морфологічної точки зору, але сприяють злоякісній трансформації [15, 16].

В теперішній час до кінця ще не визначений взаємозв'язок РЩЗ із фоновою тиреоїдною патологією, та вплив останньої на його розвиток. У деяких роботах описаний переважний розвиток РЩЗ на тлі незміненої залози [17]. Частина дослідників відзначають, що відносний ризик розвитку РЩЗ зростає в 8,2-27,1 рази у хворих з будь-якою тиреоїдною патологією в анамнезі [18, 19]. Але, існує думка, що доброякісна патологія (ДП) щитовидної залози, зокрема аутоімунний тиреої-

дит (АІТ), полегшує перебіг тиреоїдного раку [20, 21].

Тому стає зрозумілим, що отримання знань з цього питання висвітлить не тільки теоретичні механізми тиреоїдного канцерогенезу, а й надасть у руки фахівців зброю для профілактики виникнення раку щитовидної залози та, що не менш важливе – для своєчасної діагностики захворювання на ранніх стадіях пухлинного процесу.

Робота виконана в рамках НДР "Вивчення особливостей клінічного перебігу тиреоїдного раку на тлі доброякісної тиреоїдної патології та її вплив на розвиток раку щитовидної залози" (ОК №0301U000169).

Мета роботи: визначення ролі стану паренхіми щитовидної залози в осіб, оперованих з приводу РЩЗ в тиреоїдному канцерогенезі.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено аналіз клінічних випадків РЩЗ у 2506 хворих обох полів віком від 23 до 67 років які були оперовані або консультовані в Інституті медичної радіології (ІМР) протягом 1982–2006 рр. Вивчали кількість хворих (абсолютну та у відсотках), що були оперовані або зверталися до ІМР для подальшого лікування з приводу раку щитовидної залози протягом двадцятип'ятирічного періоду спостереження, стан паренхіми щитовидної залози, в якій виникла злоякісна пухлина, визначали морфологічний варіант тиреоїдного раку. Гістологічні препарати переглядали три незалежних морфологи. Для аналізу більш значних за масивом вибірок весь строк спостереження був розділений на 5 п'ятирічних періодів: 1982–86 рр. – 1-й період, 1987–91 рр. – 2-й період, 1992–96 рр. – 3-й період, 1997–01 рр. – 4-й період, 2002–06 рр. – 5-й період. Визначалась загальна кількість хворих на рак щитовидної залози (РЩЗ), кількість та відсоток РЩЗ, що перебігав разом з доброякісною патологією щитовидної залози (ДПЩЗ) та, відповідно, кількість та відсоток випадків «чистого» тиреоїдного раку. В ці ж часові періоди було проаналізовано також частість різних морфологічних варіантів тиреоїдного раку – визначена абсолютна та відсоткова доля хворих на папілярний, фолікулярний, медулярний та недиференційовані тиреоїдні раки та проаналізована частість поєднання кожного з цих морфологічних варіантів з доброякіс-

ною патологією щитовидної залози. Окремо проаналізовано характер та частість різноманітних варіантів доброякісної патології, яка поєднувалася з означеними вище морфологічними варіантами тиреоїдного раку.

Всі статистичні розрахунки проводили за формулами Гланца [22].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За весь період спостереження (1982-2006 рр.) було проаналізовано гістологічні препарати від 2506 хворих, що оперувались з приводу тиреоїдного раку. З цієї загальної кількості у 1024 (40,9%) пацієнтів РЩЗ поєднувався з ДПЩЗ, хоча кількість поєднаної злоякісної та доброякісної тиреоїдної патології значно змінювалась із плином часу. Аналіз частоти вперше виявленого РЩЗ та його поєднання з ДПЩЗ, проведений в означені часові періоди (табл. 1) показав, що в 1-й період спостереження, який відповідав п'яти рокам до Чорнобильської катастрофи до ІМР звернулися лише 264 хворих на РЩЗ, з них у 51 (19,3%) пухлина перебігала на тлі ДПЩЗ. Під час другого періоду спостереження за медичною допомогою звернулися 368 хворих, з них у 86 (23,4%) відзначалося поєднання РЩЗ з ДПЩЗ. В наступний період (1992-96 рр.) кількість звернень з приводу тиреоїдного раку зросла до 403, але відсоток поєднаного з ДПЩЗ тиреоїдного раку практично не відрізнялась від попереднього періоду спостереження та дорівнювала 96 (23,8%) випадкам. Протягом четвертого п'ятиріччя (1997-2001 рр.) ми спостерігали вірогідне зростання як загального звернення пацієнтів з РЩЗ (557 осіб), так і відсотку поєднання раку та доброякісної тиреоїдної патології – 39,1%. Треба відзначити, що за останні п'ять років кількість неопластичної патології щитовидної залози, яка була діагностована на тлі доброякісної тиреоїдної патології зросла порівняно з попереднім періодом у 2,6 рази та дорівнювала 573 (62,7%) випадкам з 914 хворих на тиреоїдний рак.

Таким чином, за минулі 25 років чітко простежується зростання вперше виявленого раку щитовидної залози, який за морфологічними даними поєднується з доброякісною тиреоїдною патологією. Порівняно з 1-им п'ятиріччям кількість таких поєднаних захворювань (РЩЗ на тлі ДПЩЗ) в останньому п'ятиріччі зросла у 11,2 рази, загальна кількість звернень хворих для лікування – в 3,5 рази, а звернень з приводу «чистого» раку – в 1,6 рази. Тобто, приріст звернень хворих з приводу поєднаної злоякісної та доброякісної патології щитовидної залози значно випереджає як приріст загальних звернень хворих з приводу тиреоїдного раку, так і звернень з приводу «чистого» раку. Очевидно, зростання звернень хворих, у яких після хірургічного лікування було діагностовано РЩЗ, пов'язано в першу чергу з кращою діагностикою неопластичного процесу (широке застосування УЗД та УЗД-контрольованої аспіраційної пункційної біопсії), але разом з тим не можна виключити і роль несприятливих чинників зовнішнього середовища, зокрема, наслідків Чорнобильської катастрофи та забруднення навколишнього середовища, які безумовно є одним з факторів, що обумовлюють зростання захворюваності на тиреоїдний рак. І хоча кількість звернень хворих на РЩЗ до спеціалізованого медичного закладу, що концентрує таких хворих після хірургічного лікування для проведення подальшого лікування, не відображує повною мірою епідеміологію захворювання, але все ж таки віддзеркалює сучасний стан захворюваності на РЩЗ на сході України. Значне збільшення раку, що виник або перебігає на тлі доброякісних тиреоїдних захворювань, очевидно, опосередковано свідчить про зростання кількості доброякісної тиреоїдної патології, що простежується в динаміці довгострокового спостереження, причому часто такий фон є підґрунтям для виникнення неопластичної трансформації тиреоцитів.

Таблиця 1

Динаміка морфологічних варіантів РЩЗ поєднаного з ДПЩЗ (1982-2006 рр.) (М, n, %)

Морфологічні варіанти РЩЗ	РОКИ											
	1982-86		1987-91		1992-96		1997-2001		2002-06		УСЬОГО	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ПРЩЗ+ДПЩЗ	44	24,7±3,2	70	31,0±3,1	74	30,8±3,0	163	44,3±2,6*	483	64,2±1,7*	834	47,8±1,2
ПРЩЗ усього	178	100	226	100	240	100	368	100	752	100	1764	100
ФРЩЗ+ДПЩЗ	7	11,9±4,2	12	12,5±3,4	17	15,0±3,4	45	36,9±4,4*	68	66,7±4,7*	149	30,3±2,1
ФРЩЗ усього	59	100	96	100	113	100	122	100	102	100	492	100
МРЩЗ+ДПЩЗ	-		1	4,5±4,4	5	13,5±5,6	5	12,2±5,1	14	31,8±7,0*	25	16,2±3,0
МРЩЗ усього	10		22	100	37	100	41	100	44	100	154	100
НРЩЗ+ДПЩЗ	-		3	12,5±6,7	-		5	19,2±7,7	8	50,0±12,5*	10	16,7±3,8
НРЩЗ усього	17		24	100	13		26	100	16	100	96	100
РЩЗ+ДПЩЗ	51	19,3±2,4	86	23,4±2,2	96	23,8±2,1	218	39,1±2,1*	573	62,7±1,6*	1024	40,9±1,0
РЩЗ усього	264	100	368	100	403	100	557	100	914	100	2506	100

Примітка:

\* – відмінності вірогідні (p&lt;0,01) в порівнянні з усіма попередніми періодами

Оскільки кількість папілярних раків на сході України завжди переважала над фолікулярними (достатня забезпеченість регіону йодом), ми вивчили частість визначення доброякісного фону в залежності від структури самого раку як при високодиференційованих раках, так і при медулярному й недиференційованому (табл. 1). Це особливо є важливим у зв'язку з різними механізмами патогенезу цих морфологічних варіантів РЩЗ. Нами встановлено, що за двадцять років (порівняно з доаварійним п'ятиріччям) в 2002–2006 рр. загальна кількість папілярного РЩЗ зросла у 4,2 рази, а кількість поєднаних з ДПЩЗ форм – у 10 разів. І якщо в 1-й період спостереження поєднані форми складали лише 24,7% від кількості папілярного раку в цей період, то в подальшому спостерігалось поступове збільшення таких поєднаних варіантів, яке протягом останнього періоду стало дорівнювати 64,2% – зросло у 2,6 разів. Кількість фолікулярних варіантів за вивченні періоди зросла з 59 випадків у першому періоді до 102 – в останньому. Доля поєднаних форм при фолікулярному раку спочатку залишалась стабільною – на рівні 11,9–15,0% протягом перших трьох п'ятиріч, в останні ж два періоди стала значно зростати. Якщо в четвертому п'ятиріччі поєднані фолікулярні раки та доброякісні захворювання зросли порівняно з минулими роками удвічі, то в останньому п'ятиріччі вони сягнули 66,7%, (що вірогідно відрізнялось від усіх попередніх етапів) і навіть дещо перевищили долю папілярних раків поєднаних з ДПЩЗ (64,2%). Аналіз поєданого перебігу медулярного РЩЗ показав, що поєднання його з доброякісною патологією ЩЗ зустрічається край рідко. Але якщо протягом 1-го періоду з десяти випадків – жодного поєднання з ДПЩЗ, то в 2-му – 4,5%, в 3-му та наступному періодах практично однаково – 13,5 і 12,2%, а в останньому п'ятиріччі спостерігалось вірогідне їх збільшення – з 44 випадків медулярного раку в 14 (31,8%) спостерігався перебіг С-клітинного раку на тлі ДПЩЗ. Така картина спостерігалась на тлі загального зростання кількості хворих, що були обстежені та лікувались з приводу медулярної карциноми (кількість таких хворих зросла у 4,5 рази). Схожа картина спостерігалась і щодо недиференційованого РЩЗ. В 1-му та 3-му періодах поєднаних форм не визначали. У другому періоді їх було лише 12,5%, у четвертому – 19,2%. Разом з тим протягом останніх п'яти років з 16 випадків вперше виявленого недиференційованого раку в половини хворих він розвивався поряд із доброякісними захворюваннями ЩЗ.

Таким чином, видно, що на протязі 25

останніх років визначається не тільки зростання вперше виявленого РЩЗ, а й збільшується відсоток його перебігу на тлі доброякісних тиреоїдних захворювань. Особливо чітко такі зміни зафіксовані протягом 20 років, що минули після Чорнобильської аварії. Порівняно з п'ятиріччям до аварії на ЧАЕС кількість вперше діагностованих випадків раку щитовидної залози, з приводу якого пацієнти звернулися до ІМР в період 2002–2006 рр., зросла в 3,5 рази, а кількість поєднаних злоякісних та доброякісних форм збільшилась у 11,2 рази, тобто, приріст поєднаних варіантів тиреоїдного раку та доброякісної патології щитовидної залози випереджає загальний приріст тиреоїдного раку. Цей факт свідчить про загальне збільшення доброякісної патології щитовидної залози та про переважне виникнення неопластичної трансформації тиреоцитів в уже ураженій щитовидній залозі.

Для подальшого можливого визначення механізмів тиреоїдного канцерогенезу з огляду на особливості фонових процесів у щитовидній залозі ми проаналізували морфологічні характеристики таких фонових процесів протягом означених вище часових періодів з урахуванням гістологічних варіантів тиреоїдного раку, що з ними поєднувався.

За весь період спостереження папілярний рак було визначено в 1764 випадках, у 834 (47,3%) осіб він поєднувався з ДПЩЗ (табл. 1). Протягом 1982–1986 рр. (табл. 2) папілярний рак, що поєднувався з ДПЩЗ, визначався в 44 випадках з 834 (5,3%). Фоновною патологією переважно був макро-мікрофолікулярний колоїдний зоб (2,6%), друге місце посідав АІТ (1,9%). Лише у незначній кількості випадків папілярний рак визначався на тлі аденом (0,7%). В другому часовому періоді відсоток поєднаних папілярних форм становив 8,4%. Як і в першому періоді, найчастіше папілярний рак поєднувався з різними формами зоба – 4,5%, в 3,2% випадків від перебігав на тлі АІТ і лише в 0,6% випадків, як і в 1 періоді – на тлі аденом. В наступні п'ять років відзначалось незначне збільшення частоти поєднаних папілярних раків – 8,9%, причому відсоток фона у вигляді зоба практично не відрізнявся від фона у вигляді АІТ – 4,1 та 3,95% відповідно. Аденоми, як і раніше, лише у 0,8% випадків були фоном для папілярного раку. Значне вірогідне збільшення перебігу папілярного тиреоїдного раку на тлі доброякісної патології простежувалось починаючи з 1997 р.

Загальна кількість папілярного раку, що перебігав на тлі ДПЩЗ в період 1997–2001 рр. порівняно з попереднім періодом зросла удвічі і досягла 19,5%. Відповідно

удвічі збільшилась частота поєднання такого раку із зобом, АІТ та аденомами, причому частота поєднань із зобом та з АІТ була близькою – 9,5 та 8,4% відповідно, та вірогідно відрізнялась від попередніх періодів. Дещо інша картина спостерігалась протягом останнього періоду спостереження. Загальна кількість папілярних раків, що виникли на тлі ДПЩЗ, порівняно з попередніми п'яти роками, зросла практично у три рази і становила 57,9% від усієї кількості папілярних

раків за 25 років. І якщо перед цим зоб та аутоімунна патологія практично однаково часто були фоном для папілярного раку, то зараз зоб був фоном у 37,3%, АІТ – тільки в 17,3%. В два рази частіше, ніж на 1997–2001 рр. папілярний рак спостерігався на тлі різних аденом (2,6%), з'явилися поодинокі випадки перебігу цієї гістологічної форми разом з кістами та базедовим зобом – 0,24 та 0,5% відповідно.

Таблиця 2

**Динаміка морфологічних варіантів РЩЗ на тлі ДПЩЗ та стану фонові тиреоїдної паренхіми протягом 1982-2006 рр. (М, n, %)**

Морфологічні варіанти РЩЗ	РОКИ											
	1982-86		1987-91		1992-96		1997-2001		2002-06		УСЬОГО	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ПРЩЗ+ДПЩЗ	44	5,3±0,8	70	8,4±1,0	74	8,9±1,0	163	19,5±1,4*	483	57,9±1,7*	834	100
ПРЩЗ+АІТ	16	1,9±0,5	27	3,2±0,6	33	3,95±0,7	70	8,4±1,0*	144	17,3±1,3*	290	34,8±1,6
ПРЩЗ+Зоб	22	2,6±0,5	38	4,5±0,7	34	4,1±0,7	79	9,5±1,0*	311	37,3±1,7*	484	58,0±1,7
ПРЩЗ+Аденома	6	0,7±0,3	5	0,6±0,3	7	0,8±0,3	12	1,4±0,4	22	2,6±0,5	52	6,2±0,8
ПРЩЗ+Кіста									2	0,24±0,17	2	0,24±0,17
ПРЩЗ+Базедов зоб							2	0,24±0,17	4	0,5±0,2	6	0,7±0,3
ФРЩЗ+ДПЩЗ	7	4,7±1,7	12	8,1±2,2	17	11,4±2,6 <sup>1</sup>	45	30,2±3,8*	68	45,6±4,1*	149	100
ФРЩЗ+АІТ	4	2,7±1,3	6	4,0±1,6	6	4,0±1,6	12	8,1±2,2 <sup>1</sup>	18	12,1±2,7 <sup>2</sup>	46	30,9±3,8
ФРЩЗ+Зоб	2	1,3±0,9	5	3,4±1,5	7	4,7±1,7	19	12,8±2,7*	34	22,8±3,4*	67	45,0±4,1
ФРЩЗ+Аденома	1	0,7±0,68	1	0,7±0,68	4	2,7±1,3	14	9,4±2,4*	13	8,7±2,32	33	22,1±3,4
ФРЩЗ+Кіста												
ФРЩЗ+Базедов зоб									3	2,0±1,1	3	2,0±1,1
МРЩЗ+ДПЩЗ			1	4,0±3,9	5	20,0±8,0*	5	20,0±8,0	14	56,0±9,9*	25	100
МРЩЗ+АІТ			1	4,0±3,9	2	8,0±5,4	2	8,0±5,4	4	16,0±7,3	9	36,0±9,6
МРЩЗ+Зоб					3	12,0±6,5*	3	12,0±6,5	8	32,0±9,3*	14	56,0±9,9
МРЩЗ+Аденома									1	4,0±3,9	1	4,0±3,9
МРЩЗ+Кіста									1	4,0±3,9	1	4,0±3,9
НРЩЗ+ДПЩЗ			3	18,8±9,8			5	31,2±11,6	8	50,0±12,5	16	100
НРЩЗ+АІТ			1	6,2±6,0			2	12,5±8,3			3	18,8±9,8
НРЩЗ+Зоб			2	12,5±8,3			2	12,5±8,3	4	25,0±10,8	8	50,0±12,5
НРЩЗ+Аденома							1	6,2±6,0	4	25,0±10,8	5	31,2±11,6
НРЩЗ+Кіста												

Примітка: відмінності вірогідні (p<0,05) в порівнянні:

\* – з усіма попередніми періодами;

<sup>1</sup> – з доаварійним періодом;

<sup>2</sup> – з першими трьома періодами

Таким чином, в період після аварії на ЧАЕС (через 15 років) ми спостерігали значне (у 10 разів) зростання кількості вперше виявлених випадків папілярного тиреоїдного раку, який у переважній кількості випадків (57,9%) розвивався в щитовидній залозі, яка уже була уражена доброякісною патологією. Основними фоновими захворюваннями були різні морфологічні варіанти зоба та АІТ.

Співвідношення папілярного до фолікулярного раку в доаварійному періоді було 6,2:1, що відповідає такому у регіонах з достатнім забезпеченням йодом. Надалі протягом 1987–2001 рр. це співвідношення планомірно змінювалось у бік зменшення папілярних форм та зростання кількості вперше виявлених фолікулярних раків і становила по п'ятирічних періодах 5,8:1; 4,3:1 та 3,6:1. Як відомо [23,24], в генезі фолікулярних раків певну роль може відігравати попередня радіаційна дія, а також ця форма практично є єдиною, асоційованою з дисгормоногенезом

у щитовидній залозі. Не виключено, що саме радіаційний вплив за рахунок ізотопів йоду обумовлює таке відносне зростання фолікулярних раків протягом 15 післяаварійних років. В останнє п'ятиріччя звичайне співвідношення папілярних та фолікулярних раків відновлюється та становить 7:1.

За весь період спостереження загальна кількість фолікулярних раків становила 492 випадки, причому в 149 осіб (30,3%) він визначався на тлі ДПЩЗ (табл. 1). Протягом п'яти доаварійних років поєднана фолікулярна форма раку була визначена в 7 (4,7%) випадках, причому в 2,7% від загальної кількості поєднаних форм фолікулярний рак визначався на тлі АІТ, в 1,3% – на тлі різних варіантів зоба і тільки в 0,7% – на тлі аденом (табл.2). Протягом наступного п'ятиріччя доля фолікулярних раків на тлі ДПЩЗ зросла до 8,1%, які переважно визначалися на тлі АІТ (4%) та різних форм зоба (3,4%). Як в першому, так і в другому часовому періодах

фонова патологія у вигляді аденом для фолікулярного і для папілярного раку визначалась однаково рідко (0,7%). Протягом 1992–1996 рр. доля поєднаних з ДПЩЗ фолікулярних раків продовжувала збільшуватися та досягла 11,4%, що відрізнялось від доаварійного періоду. Але якщо доля фонових зоба та АІТ лишалася практично незмінною, то відсоток аденом, на тлі яких виникав фолікулярний рак, збільшилась порівняно з доаварійними та попередніми роками втричі – 2,7 та 0,7% відповідно. Через 10 років після аварії на ЧАЕС ми констатували значний стрибок кількості вперше виявлених фолікулярних раків, що виникли на фоні ДПЩЗ (так же, як і для папілярних раків). Порівняно з доаварійним періодом відсоток таких фолікулярних раків зріс у 6,4 рази. Порівняно з тим же періодом інтенсивно зростала доля зоба як фонові патології – майже в 10 разів (з 1,3 до 12,8%), в 3 рази (з 2,7 до 8,1%) збільшилась доля аутоімунної фонові патології, та в 13,4 рази (з 0,7 до 9,4%) частіше став зустрічатися фолікулярний рак в аденомах. В останні п'ять років доля фолікулярного раку в аденомах практично не змінилась (8,7%), продовжувала зростати на тлі АІТ (12,1%) та особливо зросла доля фонових зобних уражень щитовидної залози – до 22,8% (в 17,5 разів порівняно з доаварійним періодом).

Таким чином, фолікулярний рак щитовидної залози, що виявлявся на тлі доброякісної тиреоїдної патології протягом 25 років спостереження все частіше спостерігався на тлі фонові тиреоїдної патології, причому найінтенсивніший приріст визначено для різних форм зоба (в 17,5 разів) та аденом (у 12,4 рази), хоча достатньо часто фолікулярний рак перебігав і на тлі аутоімунного тиреоїдиту – 12,1% в останньому п'ятиріччі.

Аналіз кількості виявлених медулярних карцином свідчить, що за 25 років таких хворих було 154, у 25 з них (16,2%) медулярний рак було діагностовано на тлі доброякісної тиреоїдної патології – АІТ, зоба та аденом (табл. 1).

Треба відзначити, що в першому періоді спостереження не було виявлено жодного пацієнта з медулярним раком (табл. 2). В наступні п'ять років – лише один випадок поєданого перебігу медулярного раку і макро-мікрофолікулярного зоба (лише 4,5% від 24 випадків медулярних раків за цей період). Протягом 3 періоду спостереження 5 з 37 випадків (13,5%) перебігали на ДПЩЗ, причому це становило 8 і 12% відповідно для фону у вигляді АІТ та зобу з усіх поєднаних з ДПЩЗ форм медулярного раку. В наступні 5 років незмінними були як доля поєднаних

медулярних раків (12,2%), так і розподіл фонові патології. Значне вірогідне зростання поєднаних з ДПЩЗ медулярних карцином, так же як і для папілярних та фолікулярних раків простежувалось через 15 років після аварії на ЧАЕС. Так, загальна доля поєднаних медулярних раків в період 2002–2006 рр. зросла до 56% (14 випадків з усіх 25 медулярних карцином на тлі ДПЩЗ за цей період). Так же, як і для папілярного та фолікулярного раків, найчастіше таким фоном був зоб – 32%, друге місце посідав в якості фону АІТ (16%), аденоми та кісти лише в 4% випадків були фоном для медулярного раку за останні п'ять років і зустрічались в поодиноких випадках.

Таким чином, незважаючи на незначну долю всіх медулярних раків у переліку злоякісних тиреоїдних пухлин (6,1% з 2506 випадків усіх раків) та зовсім інші похідні клітини для розвитку медулярної карциноми, все ж таки така злоякісна патологія може виникати у змінній щитовидній залозі, причому в останнє п'ятиріччя більше половини медулярних раків виникали разом з ДПЩЗ. Переважно такою фонові патологією в цей період були різні форми зоба (32%) та АІТ (16%).

Доля недиференційованих (анapластичних) тиреоїдних раків становить лише 3,8% (96 з 2506 випадків) від усіх досліджених нами раків (табл. 1). У теперішній час прийнято концепцію патогенезу недиференційованого РЩЗ, згідно з якою мова йде про подальшу генетичну модифікацію папілярного та фолікулярного раків [25]. І хоча такий тип раку щитовидної залози зустрічається зрідка, вивчення фонові стану тиреоїдної паренхіми, на якому виявляють найбільш злоякісну анапластичну карциному, є важливим для порозуміння деяких аспектів його патогенезу. Наші дослідження показали, що загалом серед 96 випадків анапластичного раку в 16 (16,7%) він розвивався у зобозмінній щитовидній залозі (табл. 1). Разом з тим доля анапластичного раку, поєданого з ДПЩЗ протягом усього періоду спостереження постійно зростала (табл. 2). Так, у доаварійному періоді серед пацієнтів, що були обстежені, не виявлено жодного з недиференційованим раком. В наступні п'ять років було зафіксовано 24 таких випадки, причому в 3 пацієнтів анапластичний рак перебігав на тлі ДПЩЗ. Протягом 1992-1996 рр. – жодного хворого з таким видом раку, а в наступному п'ятиріччі – 26 випадків (5 – на тлі ДПЩЗ), причому однаково часто цей варіант раку поєднувався з АІТ та зобом і лише в 1 випадку від виник в аденомі. Протягом 2002-2006 рр. анапластичний рак був діагностова-

ний у 16 хворих, у половини з них – на тлі ДПЩЗ, що практично співпадає з усіма іншими формами РЩЗ та, очевидно, відображає єдині тенденції розвитку тиреоїдних карцином, включаючи і медулярну

Узагальнюючи результати двадцятип'ятирічного дослідження можна сказати, що протягом двадцяти років, що минули після аварії на ЧАЕС визначились чіткі закономірності, щодо особливостей перебігу різних морфологічних варіантів раку щитовидної залози, які проявились у вигляді збільшення кількості випадків уперше виявлених усіх видів тиреоїдних карцином. Найбільш інтенсивне зростання кількості раків зафіксовано протягом останнього п'ятиріччя – 2001-2006 рр. Загалом від 16% (для медулярного та анапластичного раків) до 30 і 47% випадків для фолікулярного і папілярного раків пухлинний процес виникає та розвивається на тлі доброякісної тиреоїдної патології, найчастіше на тлі різних варіантів зоба та АІТ. В аденомах найчастіше виникає фолікулярний рак. Незважаючи на нетиреоїдне походження медулярної карциноми, С-клітинний рак також може поєднуватися з доброякісною патологією щитовидної залози. З часом простежується чітка направленість до зростання кількості всіх варіантів тиреоїдного раку, що виникає на тлі доброякісної патології щитовидної залози. Тобто, доброякісна тиреоїдна патологія може слугувати не тільки фоном для виникнення тиреоїдного раку, а й вочевидь, за певних умов, бути і його попередником. Значне зростання вперше виявлених раків щитовидної залози протягом 20 років, що минули після Чорнобильської аварії, певною мірою підтверджує її роль в процесі тиреоїдного канцерогенезу через, очевидно, виникнення клінічного або лабораторного гіпотиреозу і стимулюючий вплив ТТГ на проліферацію тиреоцитів. Можливо, що радіаційний чинник і є тим, що детермінує виникнення соматичних мутацій у геномі й обумовлює прискорення клітинного циклу ділення тиреоцитів. Відновлення співвідношення папілярний: фолікулярний рак, що констатовано через 15 років після аварії на ЧАЕС, можливо, свідчить про по-

чаток припинення дії радіаційного чинника на тиреоїдний канцерогенез, але це припущення потребує перевірки протягом наступних років.

Крім зроблених теоретичних висновків щодо тиреоїдного канцерогенезу, отримані дані можуть слугувати основою для практичних висновків, які важливі для лікарів-радіологів, онкологів та ендокринологів. По-перше, результати роботи свідчать про можливість діагностики тиреоїдного раку на ранніх стадіях за умов вчасного та якісного обстеження пацієнтів з доброякісною тиреоїдною патологією, по-друге, очевидно відкривають нові можливості профілактики виникнення РЩЗ за умов ефективного обстеження та лікування хворих на ДПЩЗ при своєчасному прийнятті рішення про виконання хірургічного лікування та адекватної гормонотерапії вузлових утворень щитовидної залози.

## ВИСНОВКИ

1. Найбільш інтенсивне зростання кількості РЩЖ зафіксовано протягом останнього п'ятиріччя – 2001-2006 рр.
2. Достатньо велика кількість РЩЖ (від 16% для медулярного та анапластичного до 30 і 47% випадків для фолікулярного і папілярного раків відповідно) розвивається на тлі доброякісної тиреоїдної патології, найчастіше на тлі різних варіантів зоба та АІТ.
3. Медулярний рак, незважаючи на своє нетиреоїдне походження також може поєднуватися з доброякісною патологією щитовидної залози.
4. З часом простежується зростання кількості розвитку всіх варіантів тиреоїдного раку на тлі доброякісної патології щитовидної залози, яка може слугувати не тільки фоном для виникнення тиреоїдного раку, а й вочевидь, за певних умов, бути і його попередником.

В перспективі доцільним є вивчення імуногістохімічних маркерів малігнізації в параканкротній, доброякісно зміненій тиреоїдній тканині з метою отримання морфологічних доказів виникнення раку на її фоні.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Management of papillary and follicular thyroid cancer. / Mazzaferri E.L. //Endocrine surgery (ed. Schwartz A.E., Pertsemliadis D., Gagner M.). - New York - Basel. - 2004. - P.157-190.
2. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium / Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., et al. // Eur. J. Endocrinol. - 2006. - V.154. - P.787-803.
3. Заболевания щитовидной железы / Валдина Е.А.// Петербург.- 2006. – 264 с.
4. Проблемы ранней диагностики и лечения рака щитовидной железы / Плешков В.Г., Коренев С.В., Тугай В.В.// Рос. онкол. журнал. – 2002. – №5. – С.49-55.
5. Національний канцер-реєстр України /Федоренко З.П., Міщенко А.Н., Гулак Л.О. та ін. // К., 1998. – 117 с.

6. Рак в Україні, 2004-2005. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П.Федоренко, Л.О.Гулак, Є.Л.Горох та ін. // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – №7. – К. – 2006. – 96 с.
7. Рак в Україні, 2005-2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П.Федоренко, Л.О.Гулак, Є.Л.Горох та ін. // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – № 87. – К. – 2007. – 96 с.
8. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы / Бернштейн Л.М.// СПб: Наука. - 2004.- 343с.
9. Вузлові утворення щитоподібної залози: міжнародні алгоритми та вітчизняна клінічна практика / Фадєєв В. // Променева діагностика, променева терапія. – 2002. - №4. – с.7–12.
10. Диагностическая ценность пункционной биопсии узловых образований щитовидной железы под контролем ультразвука // Степанов С.О., Ратушная В.В. // Сб. мат. Всероссийского конгресса лучевых диагностов «Радиология 2007» 06.06.2007- 08.06.2007.- г. Москва.- с. 163-164.
11. TSH Signaling and Cancer / Garcia-Jimenez C., Santisteban P. // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2007; 51 (5): 654-671
12. 12 Thyrotropin Receptor Mutations in Thyroid Diseases / Paul M.Yen. // Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2000;1 (1-2):123-129
13. Marcers of cell proliferation, apoptosis and angiogenesis in thyroid adenomas: a comparative immunohistochemical and genetic investigation of functioning and nonfunctioning nodules / Viacava P., Bocci G., Tonacchera M. // Thyroid 2007; 17 (3): 191–197.
14. The IGF system in thyroid cancer: new concepts / Vella V., Sciacca L., Pandini G. // Mol. Pathol. 2001; 54 (3): 121–124.
15. Клиническая характеристика рака щитовидной железы на фоне узловых и диффузных ее поражений / Касивцов О.А., Скобельдина Т.А. // Вестник РГМУ. 2006.- №2 /49/- С. 138.
16. Микрокарцинома щитовидной железы / Лушников Е.Ф., Втюрин Б.М., Цыб А.Ф.// М.: Медицина. - 2003. – 261 с.
17. Хирургическое лечение рака щитовидной железы. Современные аспекты хирургической эндокринологии / Амирова Н. М., Дубошина Т. Б. // Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по Хирургической эндокринологии. Санкт-Петербург.: Welcome. - 2003.- Том 1.- С. 7-8.
18. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. Cancer Epidemiology./ D'Avanzo B., LaVecchia C., Franceschi S. et al. // Biomarkers & Prevention.-1995.-Vol 4.- №3.- P.193-199.
19. Заболевания щитовидной железы / Рудницкий Л.В./ – «Питер», – Санкт-Петербург. – 2006. - 128с.
20. Аутоиммунный тиреоидит и рак щитовидной железы: клинико-морфологические аспекты сочетанной патологии / Гульчий Н.В., Аветисян И.Л., Яровой А.О. // Український медичний часопис. – №3 (23). – V/VI 2001. - С. 84-87.
21. Рак щитовидной железы и аутоиммунный тиреоидит / Кошелюк Е.Г., Охлопкова Н.С. // Вестник РГМУ. – 2006. - №2/49/. - С.139-140
22. Медико-биологическая статистика / Гланц С. // М.: Практика. – 1999. – 460 с.
23. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer / Shore R.E. // Radiation Research 1992; 131: 98–111.
24. Human thyroid cancer induction by ionizing radiation: summary of studies based on external irradiation and radioactive iodine / Shore R.E. // The radiological consequences of the Chernobyl accident (1st International conference, Minsk, Belarus: 18-22.03.96). – ECSC-EC-EATC, Brussels-Luxemburg. 1996. – P. 669-675
25. Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы / Фюрер Д. // Міжнар. ендокринол. журнал 2007; 3 (9): 114-119.

© Мужичук О.В., Афанасьєва Н.І., Мужичук В.В., 2009

УДК: 616.12-008. 46-036.12: 616.127-005.4+616.127-007.64]-071

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДАНИХ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ

*О.М. Овчарова, Н.А. Ткач, Л.С. Мхітарян, Т.І. Гавриленко, Т.В. Пономарьова*

Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України, Київ

Обстежений 391 пацієнт із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СДЛШ) (фракція викиду < 40%) з ішемічною хворобою серця (ІХС) (265 пацієнтів) та дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) (126 пацієнтів) II-IV функціональних класів (ФК) за критеріями NYHA. У 171 пацієнта із ІХС діагностовано супутню артеріальну гіпертензію (АГ). Метою роботи стало порівняння рівнів лабораторних показників, які характеризують системні метаболічні порушення, імунно-запальну реакцію та процес перикисного окислення ліпідів у хворих ХСН, зумовле-