

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(11)

2014 г.

Учредитель

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

Журнал включен в:

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

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

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

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

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

ISSN 2074-2088

Главный редактор

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

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

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

№ 1(11)

2014

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

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

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

Медико-биологические проблемы

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

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

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

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

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

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

Reviews and problem articles

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

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

Medical-biological problems

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

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

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

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

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

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

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

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

Клиническая медицина

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

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

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

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

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

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

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

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

Clinical medicine

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

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

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

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

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

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

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

**ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ
АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

*ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Министерства
здравоохранения России, г. Обнинск, Россия*

В статье представлены результаты морфологического изучения рака щитовидной железы, включенного в Чернобыльский банк ткани, у пациентов, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях России и наблюдающихся после проведения комбинированного лечения в клинике ФГБУ МРНЦ. Местные рецидивы и метастазы рака после лечения обнаружены в 64 из 664 случаев (9,6%). Повторные хирургические вмешательства с целью удаления рецидивного папиллярного рака после тотальной тиреоидэктомии и радиоiodтерапии выполнены 17 пациентам. Сравнение морфологии первичных и рецидивных опухолей не выявило значимых различий. Не обнаружено признаков патоморфоза рецидивных опухолей в 52,9% случаев. Фиброз стромы и полиморфизм опухолевых клеток зарегистрированы в 47,1% рецидивных карцином. Установлены морфологические особенности первичного папиллярного рака. Рак с рецидивирующим течением отличался от папиллярного рака без рецидива у пациентов сопоставимого пола, возраста и клинической стадии опухолевого роста без установленного рецидива, более частым сосочковым строением первичной опухоли (58,7%) и наличием очагов из высоких, столбчатых, клеток со светлой и оксифильной цитоплазмой (35,3%). В статье обсуждаются малоизученные в настоящее время вопросы морфологических критериев неэффективности радиоiodтерапии папиллярного рака, а также терапевтического патоморфоза опухолей после радиоiodтерапии.

Ключевые слова: Чернобыльская авария, папиллярный рак щитовидной железы, рецидив, морфология

Введение

Папиллярный рак щитовидной железы, как правило, имеет благоприятное течение и прогноз при условии своевременной диагностики и адекватного лечения [1]. Однако в 5-20% случаев после лечения могут наблюдаться местные рецидивы и метастазы рака [2], которые служат причиной проведения повторных курсов радиоiodтерапии, повторного хирургического вмешательства, а также поиска новых высокотехнологичных методов лечения, к которым относится таргетная терапия [3]. Установление морфологических критериев прогноза (чувствительности опухоли к радиоiodтерапии, возможности продолженного опухолевого роста после

лечения), особенностей патоморфоза папиллярного рака после радиоiodтерапии способствует улучшению результатов лечения за счет раннего использования таргетной терапии и снижению числа рецидивов. Поиск различий в морфологии папиллярного рака с благоприятным и неблагоприятным прогнозом связан с необходимостью анализа двух групп пациентов сопоставимого пола, возраста, гистологического типа и клинической стадии опухолевого роста, объема хирургического вмешательства и проведенного послеоперационного лечения радиоактивным йодом. Сформировать указанные группы пациентов для проведения сравнительного морфологического исследования ста-

ло возможным благодаря участию ФГБУ МРНЦ в Международном проекте «Чернобыльский банк ткани» [4], в рамках которого был собран уникальный материал опухолевой ткани щитовидной железы у пациентов, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях России после аварии на Чернобыльской АЭС.

Целью настоящего исследования является сравнительный морфологический анализ первичного и рецидивного папиллярного рака, а также первичного рака в двух группах пациентов, отличающихся отдаленными результатами лечения (контрольная группа без рецидива после лечения и опытная группа с развитием местного рецидива или метастазов в регионарных лимфатических узлах после комбинированного лечения).

Материал и методы исследования

Материалом исследования служили гистологические срезы первичных и рецидивных (метастатических) опухолей толщиной 5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином. Опытную группу составили 17 случаев папиллярного рака с рецидивом после лечения и повторным хирургическим вмешательством. В контрольную группу включено 18 случаев папиллярного рака без рецидива. Опухоли контрольной и опытной групп выбраны из базы данных Чернобыльского банка ткани, в которой хранится информация на 900 случаев рака щитовидной железы. Из 900 случаев 664 пациента (73,8%) после выполненной тиреоидэктомии хотя бы однократно проходили повторное обследование в клинике ФГБУ МРНЦ (исследование уровня тиреотропного и гормонов щитовидной железы в периферической крови, ультразвуковое исследование ложа щитовидной железы и зон регионарного метастазирования). Результаты наблюдения за 664 пациентами в течение 1-10 лет после тиреоидэктомии установили развитие местных рецидивов и метастазов в 64 случаях (9,6%). В 17 из 64 случаев (26,6%) с установленным рецидивом опухолевого

роста после тиреоидэктомии и радиойодтерапии выполнено повторное хирургическое вмешательство (удаление не поддающихся консервативному лечению метастазов ПРЦЖ в шейных лимфатических узлах в 17 и рецидивной опухоли в области ложа щитовидной железы в 1 случае). В морфологии первичных и рецидивных опухолей опытной группы (17 случаев) выделен преобладающий структурный компонент, определены особенности клеточного состава и степень выраженности фиброза стромы. В оценке структурных изменений рецидивных (метастатических опухолей) учитывали возможные последствия радиойодтерапии (патоморфоз опухолей). Сравнительное морфологическое изучение первичных опухолей контрольной и опытной групп проведено с учетом аналогичных параметров опухолевого роста: преобладающего структурного компонента, клеточного состава папиллярного рака (обычные, очаги высоких, столбчатых и клеток со светлой, вакуолизированной и оксифильной цитоплазмой) и выраженности фиброза стромы. Преобладающим структурным компонентом опухолей считали тот, который занимал более половины (50%) в опухолях из двух компонентов или более одной трети площади гистологических срезов в опухолях из трех и более компонентов. В случаях одинаковой выраженности двух структурных компонентов (по 50%) учитывали оба компонента. Фокальным считали структурный и клеточный компонент, распространенность которого составляла от 5 до 25% площади гистологических срезов. Фиброз стромы опухолей оценивали полуколичественным методом, принимая во внимание наличие только умеренных (10-25%) и выраженных (более 25% площади гистологических срезов) изменений. Клиническая стадия опухолевого роста была определена в соответствии с критериями DeGroot и соавт. [5]. К I стадии относили опухоли, не выходящие за пределы капсулы щитовидной железы; II стадию составляли новообразования с наличием реги-

онарных метастазов; III стадию – опухоли, демонстрирующие признаки экстрагидроидного распространения (рост опухоли в окружающую жировую клетчатку и в прилежащие волокна скелетных мышц); IV стадию – опухоли с наличием отдаленных метастазов. Средний возраст пациентов, выраженный в числе полных лет, и средний размер опухолей, выраженный в миллиметрах, были представлены как средняя арифметическая величина \pm стандартная ошибка средней арифметической ($M \pm SE$). Остальные параметры (число случаев с преобладающим структурным компонентом и наличием очагов определенного клеточного состава опухолей) были представлены как абсолютное число наблюдений, либо как отношение числа позитивных по изучаемому признаку случаев к общему числу случаев, выраженное в процентах. Сравнение средних величин выполнено с помощью непарного *t*-теста. Сравнение частот встречаемости того или иного признака проведено с помощью точного критерия Фишера в пакете статистических программ GraphPad InStat. Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Соотношение лиц мужского и женского пола в опытной группе составило 1:1,8. Средний возраст пациентов на момент выполнения тиреоидэктомии составил $25,8 \pm 2,0$ лет. Соотношение начальных (I, II) и продвинутых (III, IV) клинических стадий опухолевого роста было приблизительно равным (47,1% и 52,9% соответственно). Средний размер первичных опухолей составил $17,1 \pm 2,9$ мм. Регионарные метастазы ПРЦЖ в шейных лимфатических узлах зарегистрированы во всех 17 случаях (100%) на момент тиреоидэктомии. Средняя продолжительность времени наблюдения за пациентами после тиреоидэктомии составила $3,8 \pm 0,7$ лет. Средняя длительность безрецидивного периода (промежуток времени меж-

ду тиреоидэктомией с последующей радиоiodотерапией и установлением рецидива) была $2,9 \pm 0,6$ лет с размахом колебаний от 2 месяцев до 10 лет. Средняя величина суммарной введенной активности ^{131}I составила $97,1 \pm 11,8$ мКи. Средняя кратность проведения курсов радиоiodотерапии была $1,6 \pm 0,3$ с диапазоном колебаний от 1 до 5. Однократно радиоiodотерапия выполнена в 12 случаях (70,6%), многократно (2 курса и более) – в 5 случаях (29,4%). Статистический анализ не установил взаимосвязи между продолжительностью безрецидивного периода с одной стороны и кратностью курсов радиоiodотерапии и величиной суммарной введенной активности радиоактивного йода – с другой. Различия в более высокой частоте (80,0%) продолжительности времени без рецидива заболевания (более 1 года) у пациентов, получивших 2 и более курса радиоiodотерапии, по сравнению с пациентами, получившими 1 курс радиоiodотерапии (50,0%), не являются статистически значимыми ($p = 0,338$). Более высокие показатели частоты случаев (70,0%) с продолжительностью времени без рецидива заболевания (более 1 года) у пациентов, получивших радиоiodотерапию с активностью более 80 мКи, по сравнению с пациентами, получившими меньшую суммарную активность ^{131}I (42,9%), также не являются статистически значимыми ($p = 0,350$). Средний возраст пациентов на момент повторного хирургического вмешательства составил $29,0 \pm 2,1$ лет. Промежуток времени между первичной тиреоидэктомией и повторной операцией имел колебания от 6 месяцев до 11 лет.

Сравнение морфологии первичных и рецидивных (метастазов после тиреоидэктомии и консервативного лечения радиоактивным йодом) опухолей установило два типа изменений в метастазах: формирование кист и выраженный фиброз стромы. Кистообразование в метастазах зарегистрировано чаще (35,3%) по сравнению с первичными карциномами (11,8%), хотя различия и не являются статистиче-

ски значимыми ($p=0,225$). Клетки некоторых кистозно-измененных метастазов имели вид «сапожных гвоздей» или отличались укрупнением и полиморфизмом ядер. Очаги из высоких, столбчатых, опухолевых клеток с оксифильной, светлой или вакуолизированной цитоплазмой зарегистрированы в первичных опухолях в 6 случаях (35,3%). Частота встречаемости указанного типа опухолевых клеток в метастазах, удаленных при повторном хирургическом вмешательстве после первичной тиреоидэктомии и радиойодтерапии, была несколько выше (58,8%), чем в первичных опухолях (различия не являются статистически значимыми, $p=0,303$). Фиброз стромы в рецидивных опухолях был более «грубым» и отмечался несколько чаще (47,0%) по сравнению с первичными опухолями (29,4%), но различия не являются статистически значимыми ($p=0,481$). В двух случаях (11,8%) в краевых синусах лимфатических узлов среди волокон фиброзной ткани были обнаружены лишь несколько тубулярных и фолликулярных структур папиллярного рака, что может служить проявлением патоморфоза опухоли после радиойодтерапии. В других 6 случаях (35,3%) с фиброзом стромы опухолевые клетки демонстрировали умеренный или выражен-

ный полиморфизм ядер, а также изменения цитоплазмы, связанные с ее оксифилией, просветлением или вакуолизацией. Следует заметить, что в ткани рецидивных (метастатических) опухолей после радиойодтерапии нами не было обнаружено участков некроза или тотального замещения погибших клеток опухоли волокнистой соединительной тканью, характерных для проявлений терапевтического патоморфоза рака других локализаций. Результаты сравнительного анализа морфологии первичного и рецидивного папиллярного рака представлены в таблице 1.

Контрольная группа (18 случаев) была сопоставимой с опытной группой по половому и возрастному составу пациентов, клиническим стадиям опухолевого процесса, но отличалась от опытной отсутствием рецидива после тиреоидэктомии и радиойодтерапии. Соотношение лиц мужского и женского пола в контрольной группе составило 1:2,6 ($p=0,725$ по сравнению с опытной группой). Средний возраст пациентов на момент выполнения тиреоидэктомии составил $22,4 \pm 1,9$ лет ($p=0,231$ по сравнению с опытной группой). Соотношение начальных (I, II) и продвинутых (III, IV) клинических стадий опухолевого роста было равным (по 50%). Сред-

Таблица 1 – Морфологическая характеристика первичного и рецидивного папиллярного рака

Показатель	Характер опухоли		p
	первичная	рецидивная	
Строение опухоли, n (%):			
Сосочковое	10 (58,7)	8 (47,0)	0,7319
Сосочковое + солидное	2 (11,8)	1 (5,9)	>0,9999
Сосочковое с кистообразованием	2 (11,8)	6 (35,3)	0,2245
Сосочковое с ДСВ*-компонентом	1 (5,9)	0	
Фолликулярное	1 (5,9)	1 (5,9)	>0,9999
Солидное + фолликулярное	1 (5,9)	1 (5,9)	>0,9999
Клеточный состав опухоли, n (%):			
Обычный	11 (64,7)	7 (41,2)	0,3028
Высокие, столбчатые, гвоздчатые, клетки со светлой и оксифильной цитоплазмой	6 (35,3)	10 (58,8)	
Фиброз стромы опухоли, n (%):			
Отсутствует	12 (70,6)	9 (53,0)	0,4813
Имеется	5 (29,4)	8 (47,0)	

Примечание здесь и далее в таблице 2: *ДСВ – диффузный склерозирующий вариант

ний размер первичных опухолей составил $18,8 \pm 1,6$ мм ($p=0,6015$ по сравнению с опытной группой). Регионарные метастазы папиллярного рака в шейных лимфатических узлах зарегистрированы во всех 18 случаях (100%) на момент тиреоидэктомии. Средняя продолжительность времени наблюдения за пациентами после тиреоидэктомии составила $4,7 \pm 0,7$ лет ($p=0,379$ по сравнению с опытной группой). Опытная группа отличалась от контрольной группы не только развитием рецидива после тиреоидэктомии и радиоiodтерапии, но и более высокой суммарной введенной активностью ^{131}I . Средняя величина суммарной введенной активности ^{131}I в контрольной группе составила $57,5 \pm 7,3$ мКи (по сравнению с $97,1 \pm 11,8$ мКи в опытной группе). Сравнительный анализ морфологических особенностей первичного рака в двух группах пациентов показал более частую встречаемость опухолей сосочкового строения и меньшую частоту фолликулярного и солидно-фолликулярного строения опухолей опытной группы по сравнению с контрольной. Однако различия достигали уровня статистической значимости лишь для опухолей сосочкового строения ($p=0,015$). Результаты сравнительного анализа морфологии опухолей опытной и контрольной групп представлены в таблице 2.

Изучение клеточного состава папиллярного рака из опытной группы выявило более высокую частоту встречаемости очагов из высоких, столбчатых и клеток со светлой, вакуолизированной и оксифильной цитоплазмой по сравнению с контрольной группой ($p=0,041$). Различия в более высокой частоте фиброза стромы опухолей опытной группы по сравнению с контрольной не достигали уровня статистической значимости ($p=0,088$).

Обсуждение результатов

Анализ морфологических особенностей папиллярного рака после Чернобыльской аварии можно проводить в двух аспектах: теоретическом (поиск метки радиационно-индуцированного рака) и практическом (установление диагностической и прогностической значимости различных цитологических, гистологических, иммуноморфологических и молекулярно-генетических критериев). До настоящего времени не получено убедительных доказательств существования морфологической метки радиационно-индуцированного рака [6, 7]. Ранее нами был проведен анализ цитогистологических диагностических критериев диагностики рака щитовидной железы у жителей юго-западных районов Брянской области России [8]. В настоя-

Таблица 2 – Морфологическая характеристика первичного папиллярного рака в двух группах

Показатель	Группа пациентов		p
	опытная	контрольная	
Строение первичной опухоли, n (%):			
Сосочковое	10 (58,7)	3 (16,7)	0,0153
Сосочковое + солидное	2 (11,8)	4 (22,2)	0,6581
Сосочковое с кистообразованием	2 (11,8)	0	0,2286
Сосочковое с ДСВ-компонентом	1 (5,9)	1 (5,6)	>0,9999
Фолликулярное	1 (5,9)	6 (33,3)	0,0877
Солидное + фолликулярное	1 (5,9)	4 (22,2)	0,3377
Клеточный состав первичной опухоли, n (%):			
Обычный	11 (64,7)	17 (94,4)	0,0408
Высокие, столбчатые, клетки со светлой и оксифильной цитоплазмой	6 (35,3)	1 (5,6)	
Фиброз стромы первичной опухоли, n (%):			
Отсутствует	12 (70,6)	17 (94,4)	0,0877
Имеется	5 (29,4)	1 (5,6)	

шей работе предпринята попытка оценить возможные морфологические изменения после радиойодтерапии в рецидивных опухолях, удаленных после комбинированного лечения (патоморфоз). Указанную задачу мы попытались решить сравнением морфологии первичных опухолей после тиреоидэктомии до проведения радиойодтерапии и рецидивных (метастатических) опухолей после радиойодтерапии и повторного хирургического вмешательства. Из базы данных Чернобыльского банка ткани получена информация о 17 случаях повторно оперированных пациентов. Сравнение морфологии первичных и рецидивных опухолей, удаленных после одного или нескольких курсов радиойодтерапии, не установило наличие значимых различий, однако обращали на себя внимание более частая встречаемость кистозных изменений и фиброза стромы в рецидивных по сравнению с первичными опухолями. Следует подчеркнуть, что элементы опухоли обнаружены при гистологическом исследовании всех рецидивных опухолей. По сравнению с проявлениями терапевтического патоморфоза опухолей иной локализации [9], в папиллярном раке нами не выявлено очагов коагуляционного некроза. Возможно, это связано с неодинаковыми условиями изучения патоморфоза папиллярного рака щитовидной железы и рака иной локализации и гистогенеза. Действительно, изучение терапевтического патоморфоза рака щитовидной железы затруднено тем, что радиойодтерапию проводят после тотальной тиреоидэктомии и лимфодиссекции шеи. Поэтому сформировать группу пациентов, клетки опухолей которых подверглись бы воздействию радиоактивного йода, а затем были хирургически удалены, весьма сложно по причине редкости повторных хирургических вмешательств с целью удаления рецидивных опухолей и/или по причине отсутствия информации о проведенной радиойодтерапии. Представляется логичным предположить, что отсутствие некроза рецидивных опухолей

может быть связано с отсутствием захвата опухолевыми клетками радиоактивного йода и адекватного ответа опухоли на консервативное лечение. По-видимому, целесообразно проведение исследования экспрессии клетками рецидивных опухолей натрий-йодного симпортера. Не следует сбрасывать со счетов особенности реализации ответа на лучевое воздействие на клеточном и тканевом уровнях в щитовидной железе по сравнению с опухолями другой локализации, а также влияние фактора дозы и продолжительности времени, прошедшего после радиойодтерапии. Обнаруженный «грубый» фиброз стромы рецидивных опухолей, возможно, является следствием замещения погибших опухолевых клеток соединительной тканью. Только в 2 случаях рецидивные опухоли были представлены несколькими фолликулярными и тубулярными структурами, образованными полиморфными опухолевыми клетками, среди коллагеновых волокон. Используя ранее предложенную шкалу оценки патоморфоза опухолей [9] (3 степени: опухоль не изменена, опухоль изменена, опухоль не определяется), лишь в половине случаев рецидивных опухолей (47,1%) выявлены морфологические изменения (фиброз стромы, полиморфизм опухолевых клеток), которые могут быть следствием радиойодтерапии (2 степень терапевтического патоморфоза). В остальных 52,9% рецидивных опухолей не обнаружено признаков патоморфоза, возможно, по причине резистентности к радиойодтерапии. Следует отметить, что радиойод-рефрактерным предложено считать рак щитовидной железы в тех случаях, если хотя бы один опухолевый очаг не накапливает радиоактивный препарат, опухоль прогрессирует в течение 1 года после радиойодтерапии, или отмечается возобновление опухолевого роста после терапии радиоактивным йодом суммарной активностью более 600 мКи [10]. Более высокая частота формирования кистозной полости в рецидивном ПРЦЖ по сравнению с первичной опухо-

лью, возможно, и не связана напрямую с изменениями, вызванными радиойодтерапией (патоморфоз), а отражает кистозный характер метастатической опухоли, который, вероятно, не способствует активному захвату радиоактивного йода опухолевыми клетками. Кроме того, в кистозно-измененных рецидивных (метастатических) папиллярных карциномах обнаружены клетки опухоли, которые по своей форме напоминают «сапожные гвозди». Недавно описан вариант папиллярного рака из таких клеток (hobnail features), отличающийся неблагоприятным прогнозом, но встречающимся достаточно редко [11]. Влияние очагового содержания клеток типа «сапожных гвоздей» на прогноз и чувствительность к радиойодтерапии пока еще не изучено. Следовательно, все возможные причины устойчивости папиллярного рака к радиойодтерапии предстоит еще установить, но представляет практический интерес выявление морфологических особенностей первичных опухолей, отличающихся отдаленными результатами лечения.

Справедливо заметить, что морфологические критерии чувствительности папиллярного рака к радиойодтерапии пока еще не определены, но полагают, что неблагоприятный прогноз с точки зрения высокой частоты развития рецидивов после лечения может быть связан с определенными морфологическими вариантами рака (папиллярный рак из высоких, столбчатых, гвоздчатых, клеток с оксифильной или светлой цитоплазмой). Выполненное нами исследование подтвердило более высокую частоту встречаемости очагов указанных клеток в группе папиллярного рака с рецидивом заболевания по сравнению с контрольной группой, что дает основание для проведения дополнительного иммуногистохимического исследования prognostической значимости экспрессии натрий-йодного симпортера. Обнаруженная высокая частота сосочкового строения папиллярного рака со склонностью к рецидивированию после комбинированного лечения

вызывает некоторое недоразумение. Это связано с тем, что не сосочковый тип строения папиллярного рака у молодых лиц после Чернобыльской аварии, а солидно-фолликулярный обладает более высоким потенциалом к местному инвазивному росту, регионарному метастазированию и характеризуется короткой продолжительностью латентного периода [12]. Для опухолевых клеток солидно-фолликулярного типа строения папиллярного рака характерны молекулярно-генетические нарушения, заключающиеся в более высокой частоте транслокаций $ELE1/RET$ (PTC3) [13], по сравнению с классическим (сосочковым) типом строения папиллярного рака. Напротив, более высокая частота соматических мутаций BRAF обнаружена в клетках классического папиллярного рака и его вариантах из высоких, столбчатых и оксифильных клеток [14]. Следовательно, изучение частоты мутаций онкогена BRAF, активирующих митотическую активность клеток папиллярного рака, представляет интерес в раскрытии молекулярных механизмов устойчивости (нечувствительности) опухолей к радиойодтерапии. Полагают [15], что таргетная терапия, нацеленная на конкретные пути внутриклеточной передачи митогенных стимулов (митоген-активирующего протеин-киназного и фосфатидил-инозитол-3-киназного), может улучшить результаты лечения пациентов с рецидивирующими и радиойод-рефрактерными карциномами щитовидной железы, имеющими фолликулярно-клеточное происхождение.

Выводы

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Не обнаружено значимых различий морфологии первичных и рецидивных (метастазы после комбинированного лечения) папиллярных карцином щитовидной железы.
2. Клетки рака обнаружены во всех рецидивных опухолях. Не выявлено признаков патоморфоза рецидивных опухолей в

52,9% случаев. Морфологические изменения рецидивных карцином в виде фиброза стромы и полиморфизма опухолевых клеток (терапевтический патоморфоз) обнаружены в 47,1% случаев.

3. Установлены морфологические особенности первичного папиллярного рака. Рак с рецидивирующим течением отличался от папиллярного рака без рецидива более частым сосочковым строением первичной опухоли (58,7%) и наличием очагов из высоких, столбчатых, клеток со светлой и оксифильной цитоплазмой (35,3%).

Библиографический список

1. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D.S. Cooper [et al.] // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19, N.11. – P.1167-1214.
2. Tala, H. Contemporary post surgical management of differentiated thyroid carcinoma / H. Tala, M. Tuttle // *Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 22, N.6. – P. 419-429.
3. Schlumberger, M. Target therapies for radioiodine refractory advanced thyroid tumors / M. Schlumberger // *J. Endocrinol. Invest.* – 2012. – Vol. 35, N.6 Suppl. – P. 40-44.
4. Международный проект «Чернобыльский банк тканей»: результаты и перспективы изучения радиационно-индуцированной патологии щитовидной железы / А.П. Шинкаркина [и др.] // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. – 2011. – Т. 56, № 6. – С. 30-41.
5. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma / L.J. DeGroot [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 71, N.2. – P. 414-424.
6. Абросимов, А.Ю. Сравнительный анализ морфологии папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков, родившихся до и после Чернобыльской аварии / А.Ю. Абросимов // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. – 2008. – Т. 53, № 1. – С. 22-30.
7. Папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков после аварии на Чернобыльской АЭС: дозы облучения и морфология опухолей / А.Ю. Абросимов [и др.] // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. – 2009. – Т. 54, № 6. – С. 49-55.
8. Абросимов, А.Ю. Морфология рака щитовидной железы после аварии на ЧАЭС: цито-гистологические сопоставления / А.Ю. Абросимов, С.М. Кожушная // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. – 2011. – Т. 1, № 5. – С. 63-69.
9. Патоморфоз рака прямой кишки при неoadьювантной химиолучевой терапии / А.Ю. Абросимов [и др.] // *Арх. пат.* – 2013. – Т. 75. – Вып. 6. – С. 27-31.
10. Wong, K.-P. New molecular targeted therapy and redifferentiation therapy for radioiodine-refractory advanced papillary thyroid carcinoma: literature review / K.-P. Wong, B.H.-H. Lang // *J. Thyroid Research*. – 2012. – doi: 10.1155/2012/818204.
11. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases / S. Asioli [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol. 34, N.1. – P.44-52.
12. Thyroid carcinoma after Chernobyl: latent period, morphology, and aggressiveness / E.D. Williams [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 90, N.11. – P. 2219-2224.
13. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults / R. Elisei [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, N.7. – P. 3211-3216.
14. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patient's age but not with tumour aggressiveness / V. Trovisco [et al.] // *Virchow Arch.* – 2005. – Vol. 446. – P. 589-595.
15. New approaches in the management of radioiodine-refractory thyroid cancer: the molecular targeted therapy era. / J. Capdevila [et al.] // *Discov. Med.* – 2010. – Vol. 9, N.45. – P. 153-162.

A.Yu. Abrosimov, M.I. Ryzhenkova

**PAPILLARY THYROID CARCINOMA AFTER CHERNOBYL ACCIDENT:
MORPHOLOGY OF PRIMARY AND RECURRENT TUMORS**

Results of morphological study of thyroid carcinoma included into the Chernobyl Tissue Bank in patients living in contaminated with radionuclides territories of the Russian Federation treated and followed up at the Clinic of Medical Radiology Research Center are presented in the paper. Local tumor relapses and metastases of cancer after treatment were diagnosed in 64 of 664 cases (9,6%). Repeated surgical treatment for recurrent papillary carcinoma after total thyroidectomy and radioiodine ablation was conducted in 17 patients. Comparative morphological analysis of primary and recurrent tumors revealed no significant differences. No evidence of recurrent tumor pathomorphism is demonstrated in 52,9% cases. Stromal fibrosis and tumor cellular pleomorphism are occurred in 47,1% of recurrent tumors. Morphological features of primary tumors are revealed in papillary carcinomas with and without relapses after treatment. Papillary carcinomas with local relapses and regional lymph node metastases after thyroidectomy and radioiodine treatment are differ from the carcinomas without relapses and metastases after treatment in patients of comparable sex, age, and clinical stage by the higher incidence (58,7%) of tumors with papillary architecture and by the higher incidence (35,3%) of focal tall, columnar, clear, and oxyphilic tumor cells. Poorly investigated problems of morphological criteria of radioiodine-refractory papillary carcinoma and pathomorphism after radioiodine treatment are discussed in the paper.

Key words: *Chernobyl accident, papillary thyroid carcinoma, recurrence, morphology.*

Поступила 04.03.2014