

Рак щитовидной железы у детей: мифы и реальность

Представления о причинах возникновения, распространенности и лечении в детской популяции рака щитовидной железы (РЩЖ) не всегда истинны. Поэтому возникла необходимость отделить факты от вымыслов.

В последние годы главной идеей проблемы узловых зобов у детей было то, что, хотя в детской популяции узлы встречаются значительно реже, чем среди взрослого населения, они с большей долей вероятности являются злокачественными. Тем не менее, только половина этого утверждения соответствует истине. Узлы щитовидной железы у детей действительно имеют в 5 раз выше риск малигнизации, но, так же, как и во взрослой популяции, частота случаев узлов и РЩЖ увеличивается. Авторы исследования уровней и тенденций заболеваемости раком среди детей и подростков в США за период 2001—2009 гг., опубликованного в журнале «Pediatrics», подтвердили такой рост, проанализировав данные Национальной программы реестров и контроля, эпидемиологии и отдаленных результатов рака. Они предложили несколько возможных причин, в том числе экологические факторы (такие как определенные токсины или радиационное воздействие), но окончательная причина не была установлена.

«Педиатры и эндокринологи встречают все больше случаев дифференцированного РЩЖ, в особенности папиллярного, значительно чаще, чем это можно было бы беспристрастно отнести к разряду «редких», — отмечает Эндрю Дж. Бауэр, медицинский директор Центра щитовидной железы в Детской больнице Филадельфии, доцент кафедры педиатрии Медицинской школы Университета Пенсильвании. «Хотя частично этот рост, вероятно, является случайными находками на снимках головы и шеи, — говорит Бауэр, — в основном действительно отмечается повышение заболеваемости, причем не только субклинических поражений. Для сравнения, папиллярный РЩЖ имеет примерно тот же уровень заболеваемости, что и неходжкинская лимфома в подростковой популяции США, с предполагаемой частотой 18–20 случаев на миллион».

«Очень редко встречается» — не единственное распространенное заблуждение о РЩЖ у детей.

«Эта патология чрезвычайно хорошо поддается лечению, но все же это рак, поэтому проблема

требует серьезного подхода. Пациенты должны видеть уверенность врачей, которые владеют всей стратегией лечения», — настаивает Бауэр. Он призывает врачей первичного звена, выявляющих у детей узлы щитовидной железы, направлять пациента к эндокринологу. «Эндокринолог должен выполнить УЗИ, чтобы определить, нужна ли аспирационная биопсия. Мы стараемся обучать педиатров и семейных врачей, чтобы не упустить этот важный этап в диагностике».

Учитывая повышенный риск злокачественности узлов щитовидной железы, может показаться, что проведение биопсии — это напрасная трата времени и денег. «Но это не самый лучший подход, — говорит Бауэр. — Не все узелки требуют биопсии, и не всем узелкам необходимо оперативное вмешательство». Тонкоигольная пункционная биопсия (ТПБ) является процедурой с низким уровнем риска, тогда как операция на щитовидной железе несет значительный риск отдаленных осложнений. Отказ от ТПБ может сэкономить деньги в краткосрочной перспективе, но проведение ненужной операции может привести к развитию гипопаратиреоза или повреждению возвратного нерва, что впоследствии вряд ли окажется экономически эффективным. Кроме того, качество жизни пациента может быть значительно снижено. «Биопсия предоставит информацию, необходимую для принятия правильного решения: продолжать ли наблюдение с помощью УЗИ или же необходимо направить пациента на операцию; а также для решения вопроса об оптимизации и индивидуализации степени хирургического вмешательства», — утверждает Бауэр.

Джеймс Д. Сидман, директор программы ЛОР и лицевой пластической хирургии в Детской больнице и клинике Миннесоты, профессор отоларингологии и педиатрии Медицинской школы Университета Миннесоты, согласен с тем, что проведение тщательного физикального обследования и УЗИ являются критически важными аспектами в диагностике. «Не спешите с проведением компьютерной томографии, потому что использование контраста может отдалить начало лечения. По большому счету, наиболее частый тип рака, наблюдаемый нами, это папиллярная карцинома, которая хорошо реагирует на терапию и в 95–100 % случаев ведет к ремиссии при лечении сначала хирургическим путем, а затем радиоактивным

йодом. Вывод один — проводить УЗИ щитовидной железы». Также он согласен с уместностью проведения тонкоигольной аспирационной биопсии. «Но это вопрос дискуссионный, — говорит он. — Некоторые утверждают, что нет смысла подвергать ребенка введению седативных препаратов, как это необходимо для проведения тонкоигольной аспирации, если на УЗИ определяется, скажем, плотный узел размером 2 см, который, вероятно, будет убран в любом случае».

Сидман также напоминает врачам о необходимости высокой настороженности в отношении синдрома множественной эндокринной неоплазии, который в настоящее время встречается достаточно часто. «Если у ребенка обнаружены RET-протоонкогены, значит, очевидно, потребуются тотальная тиреоидэктомия — выжидательная тактика у такого пациента не применима». По мнению Бауэра, решение следует принимать на основании наличия специфической мутации, а также семейного анамнеза, согласно недавно обновленному руководству Американской тиреологической ассоциации (ATA).

Сидман и Бауэр единодушно высказывают мнение, что направление к хирургу соответствующего профиля с большим практическим опытом является ключевым, поскольку тиреоидэктомия в детском возрасте существенно отличается от таковой у взрослых пациентов. «В детской популяции, где практически во всех случаях РЩЖ является папиллярным, может дополнительно потребоваться детский хирург-отоларинголог, потому что это не простая тиреоидэктомия», — говорит Сидман. — «У пациентов с папиллярным раком, возможно, следует применять модифицированную радикальную диссекцию шеи для выделения всех лимфатических узлов».

Жаркие дебаты при обсуждении темы РЩЖ у детей вызывает молекулярный анализ. «Биопсия не всегда может дать ответ, доброкачественная ли это патология или нет, рак это или не рак», — объясняет Бауэр. «В действительности, приблизительно 25 % людей попадают в так называемую серую зону, когда не наблюдаются нормальных клеток, но также нет клеток, которые однозначно злокачественны. В этом случае правильная хирургическая тактика неясна, так как, если это доброкачественное образование, операции не требуется, а если злокачественная, необходима тотальная

тиреоидэктомия, а не лобэктомия». Ученые разработали дополнительные способы исследования биопсии у взрослых, такие как панели определенных генов экспрессионных классификаторов или панели онкогенов. С их помощью проверяют наличие RET/PRC-перестроек и RAS- или BRAF-мутаций, молекулярных изменений, позволяющих предположить, будет ли биопсия «из серой зоны» с большей вероятностью доброкачественной или окажется раком, и как пациент отреагирует на лечение. «Мы только начинаем исследовать такие тесты в педиатрической практике, и нам нужно провести больше исследований, чтобы выяснить, как их можно применять у детей», — говорит Бауэр, представивший доклад на эту тему на годовом собрании ATA в октябре 2014 г.

Еще одна важная тема для беспокойства — качество жизни детей и подростков с диагностированным РЩЖ. «Из уст врачей часто звучит: если бы можно было выбирать рак, то лучше иметь РЩЖ, потому что он хорошо поддается лечению, — утверждает Бауэр, — но пациентам такое слышать неприятно». Согласно докладу, представленному Бауэром в октябре 2015 г. Американской академии педиатрии, дети с РЩЖ испытывают такую же посттравматическую стрессовую нагрузку, как, например, пациенты с лимфомой Ходжкина. «Сказать, что это прекрасно поддается лечению, — правильно, но не ограничивайтесь этим, — говорит он. — То, что это хорошо лечится, хорошо для начала, но не для завершения темы. Вопрос в том, что мы можем сделать, чтобы проявить наилучшим образом заботу об этих пациентах, индивидуализировать их лечение и закрепить полученный превосходный результат».

Факты:

- Заболеваемость РЩЖ увеличилась среди всего детского населения США за период 2001—2009 гг., особенно среди подростков в возрасте 15—19 лет, со среднегодовым приростом 4,9 на 1 миллион.
- Примерно 25 % узлов щитовидной железы у детей, вероятнее всего, являются злокачественными, по сравнению с 5—10 % таких узлов у взрослых.
- Дети, имеющие РЩЖ, испытывают значительный эмоциональный стресс в связи со своим заболеванием, несмотря на его излечимость.

<http://endocrinenews.endocrine.org/>

О создании искусственной поджелудочной железы для детей с сахарным диабетом 1 типа

Дети являются наиболее уязвимой и непредсказуемой «прослойкой» среди всех пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа. Их возрастные физиологические особенности создают множество проблем при лечении СД, и, конечно, до сих пор очень усложняют работу создателям искусственной поджелудочной железы.

Двадцать лет назад молодой профессор Фрэнк Дойл (Frank Doyle) написал свою первую научную работу о методе автоматизированной доставки инсулина. Теперь такие устройства широко известны как искусственная поджелудочная железа, и исследователи всего мира работают над совершенствованием данной технологии, предлагая различные ее интерпретации. Но самой большой проблемой остается то, что имеющиеся на сегодня модели не подходят для детей.

Течение СД у подростков, чаще всего, достаточно тяжелое. В этом возрасте из-за гормональных колебаний нередко требуются более высокие дозы инсулина, что в свою очередь повышает риск развития таких состояний, как гипогликемия. Пациенты же младшего возраста сталкиваются с проблемами совершенно иного характера.

«У маленьких детей очень высокая чувствительность к инсулину, поэтому совсем небольшое повышение дозы инсулина может привести к серьезным последствиям из-за значительного снижения уровня глюкозы», — объясняет Стюарт Вейнзиммер (Stuart Weinzimer), доцент кафедры педиатрии и ведущий исследователь программы искусственной поджелудочной железы Йельского университета.

«И в своем поведении дети довольно непредсказуемы», — продолжает он. — «Сейчас они бегают на детской площадке, а через 10 минут могут заснуть или устроиться смотреть мультфильмы. Такая вариабельность физической активности оказывает огромное влияние на потребность в инсулине, но еще большей проблемой в данном возрасте является диета. Маленькие дети, как известно, капризные едоки. Вы можете ввести им инсулин, а затем они решают, что совсем не хотят есть!».

«Родители детей с СД живут в постоянном страхе перед очень тяжелыми гипогликемиями, тревожась также о развитии долгосрочных осложнений», — говорит Вейнзиммер.

Ученый неоднократно наблюдал разрушительное воздействие СД не только на детей, но и на членов их семей. По его словам, родители действительно должны быть постоянно начеку, «как наседки» рядом со своими детьми, чтобы защитить их, но при этом очень трудно жить нормальной жизнью.

В 2006 г., когда начались клинические испытания модели искусственной поджелудочной

железы, к группе Дойла присоединился Эяль Дассау (Eyal Dassau). В последующие годы буквально сотни взрослых пациентов протестировали версию этой сложной операционной системы на различных моделях программного обеспечения, разработанного в Калифорнийском университете.

Благодаря гранту в 1,8 млн долларов от национальных институтов здоровья Дассау (главный исследователь) совместно с Дойлом и Вейнзиммером занимается проектированием системы автоматического регулирования для маленьких детей, которая существенно облегчит жизнь их семьям. Ученые надеются, что детская искусственная поджелудочная железа позволит родителям спать всю ночь, не беспокоясь об уровне сахара в крови, и даже удаленно контролировать уровень глюкозы у своего ребенка с помощью мобильного устройства.

Дойл утверждает, что самая большая проблема в создании искусственной поджелудочной железы — это непредсказуемость. «Если бы мы знали, что организм будет работать абсолютно выверено и постоянно — час за часом, день за днем, это не представляло бы никаких сложностей», — объясняет он.

С инженерной точки зрения, такое утверждение справедливо для любого медицинского устройства с системой контроля. Наши потребности в инсулине часто варьируют в результате изменений нашего питания и физических нагрузок. Из-за таких непредсказуемых перемен проектирование алгоритмов, которые бы работали в любых условиях и у всех людей, практически невозможно.

Поэтому команда Калифорнийского университета разработала другой подход. Вместо одного общего алгоритма исследователи решили модифицировать алгоритм индивидуально, под конкретного пациента. «Мы собираем данные анамнеза, информацию из медицинской документации, которая потом используется для создания первой версии алгоритма для данного больного», — рассказывает Дойл.

Исследования у взрослых показали, что алгоритм можно «обучать» в течение долгого времени, узнавая привычки и особенности деятельности каждого пациента. Таким образом, в итоге искусственная поджелудочная железа «приспосабливается» к потребностям человека. Дассау, Дойл и Вейнзиммер планируют использовать этот же индивидуальный подход в своем «детском» проекте. Их команда корректирует алгоритм каждого участника детского исследования наряду с применением других эффективных технологий, используемых в методике для взрослых.

Ключевой частью такого алгоритма является модель зоны интеллектуального управления. В

отличие от большинства математических задач, не существует единственного численного ответа для корректного уровня сахара в крови. Предпочтительнее, чтобы искусственная поджелудочная железа удерживала уровень глюкозы в определенном диапазоне, а не стремилась к конкретному значению.

Модель зоны интеллектуального управления сочетает в себе два технических изобретения, позволяющих искусственной поджелудочной железе выделять достаточное, но не избыточное, количество инсулина. Первое — так называемая модель интеллектуального управления — руководит сложными процессами и применяется уже в течение многих десятилетий для выполнения различных задач, включая нефтеперегонку и химическую переработку. Дойл с коллегами же разработали новый «зональный» метод, позволяющий контролировать содержание глюкозы в заданных пределах, а не стремиться к достижению целевого уровня. По словам Дойла, уровень сахара в крови может колебаться в указанном диапазоне, и алгоритм не будет стремиться к его корректировке.

Модели искусственной поджелудочной железы, которые готовятся к выходу на мировой рынок, не в состоянии полностью автоматизировать контроль уровня сахара в крови. Скорее они представляют собой гибридную систему, когда пациенты все еще самостоятельно определяют количество вводимого инсулина для приема пищи, но могут чувствовать себя спокойно и уверенно в периоды между приемами пищи и во время сна.

Если уровень глюкозы выходит за целевые пределы, устройство сообщает об этом пациенту. Исследователи особенно стремятся создать беспроводную систему мониторинга для родителей пациентов с СД, чтобы они могли получать такие

уведомления, даже когда их ребенок находится в школе или другом удаленном месте.

«Мы разработали систему мониторинга, получившую название E911, которая может предупредить пациента и его семью об угрожающей гипогликемии с определением по GPS и указанием на карте Google местонахождения больного», — говорит Дассау. Предупреждение будет отправлено на мобильный телефон или другое удаленное устройство.

Как Дойл, так и Вейнзиммер подчеркивают, что искусственная поджелудочная железа является «ступенчатым решением». В течение примерно трех лет искусственные системы поджелудочной железы для взрослых, вероятно, станут доступными в США, а затем, спустя несколько лет, появятся системы для детей и подростков.

Факты:

- Появление искусственной поджелудочной железы для взрослых ожидается на рынке в течение ближайших пяти лет, но это будет только первой частью решения проблемы доставки инсулина. А это означает, что впереди еще много работы по улучшению и совершенству технологий в очередных моделях.
- «Детская» версия искусственной поджелудочной железы на несколько лет отстает в разработке от «взрослой» из-за таких затрудняющих ее создание факторов, как высокая чувствительность детей к инсулину, значительная изменчивость их привычек и поведения и неспособность самостоятельно контролировать заболевание.
- Ученые надеются реализовать в «детской» версии такие функции, как удаленный мониторинг, чтобы родители могли наблюдать уровень сахара в крови своего ребенка и корректировать дозы инсулина на расстоянии.

<http://endocrinenews.endocrine.org>

Исследование генетического риска заболевания сахарным диабетом 1 типа

В журнале «Diabetes Care» 17 ноября 2015 г. опубликованы онлайн-результаты исследования генетического риска заболевания сахарным диабетом (СД) 1 типа, проведенного Ричардом А. Орэмом (Richard A. Oram) (Медицинская школа Университета Эксетера, Великобритания) и соавторами. Такое исследование сможет облегчить дифференциальную диагностику между типами СД у молодых совершеннолетних пациентов и позволит прогнозировать необходимость применения у них инсулинотерапии в течение ближайших трех лет.

Наличие у пациентов ожирения часто затрудняет дифференциальную диагностику между СД 1 и

2 типа, особенно у молодых людей в возрасте 20—45 лет. Ошибочный диагноз в этом возрастном диапазоне достаточно распространен: приблизительно 10 % пациентам с ожирением изначально неправильно устанавливают диагноз СД 2 типа и назначают сахароснижающую пероральную терапию, которая, естественно, не дает никаких результатов. В то же время приблизительно 10 % пациентов молодого возраста на старте лечения заболевания начинают получать неуместную в таком случае инсулинотерапию, тогда как при более тщательном обследовании у них обнаруживается СД 2 типа.

Такая же ситуация характерна и для моногенных форм СД — как правило, юношеского

СД (MODY), который тоже достаточно часто ошибочно диагностируют как СД 1 или 2 типа.

«Неправильный диагноз приводит к неправильному лечению», — отмечает ответственный исследователь Эндрю Т. Хаттерсли (Andrew T. Hattersley), преподаватель молекулярной медицины в Университете Эксетера.

У доступных в настоящее время диагностических тестов имеются недостатки. Так, определение антител не всегда дает точные результаты при СД 1 типа, уровни аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы, как правило, ниже у взрослых пациентов по сравнению с детьми и могут далее снижаться со временем, что затрудняет диагностику.

Установить диагноз СД 1 типа по уровню С-пептида также невозможно в фазе улучшения функции оставшихся β-клеток (период «медового месяца»).

«Большое преимущество генетического теста состоит в том, что его результаты не изменяются по прошествии времени... На данный момент, я считаю, проведение такого тестирования будет очень полезно, тогда как результаты других методов исследования, так же, как и клинические данные, могут быть противоречивыми или сомнительными», — указывает доктор Хаттерсли. Новый тест стоимостью приблизительно 75 долларов США в настоящее время уже доступен к применению.

Тест на генетический риск сахарного диабета 1 типа:

высокая чувствительность и специфичность

Используя результаты опубликованных исследований генетических вариантов, ученые получили показатели генетического риска для СД 1 и 2 типа. Для верификации риска СД 1 типа однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) HLA- и не HLA-участков были объединены в совокупность 30 ассоциированных вариантов риска. Для верификации риска СД 2 типа был отобран ряд из 69 SNPs.

Исследователи проверили дискриминационную возможность указанных показателей у 1938 пациентов с клиническим диагнозом СД 1 типа, установленным в возрасте младше 17 лет, которые получили терапию инсулином со времени постановки диагноза, а также у 1914 пациентов с диагностированным в возрасте от 25 до 75 лет СД 2 типа с негативными результатами определения аутоантител к глутаминовой декарбоксилазе.

Показатель генетического риска для СД 1 типа имел высокую дискриминативность со значением области под кривой (AUC), равным 0,88. Средний показатель генетического риска для СД 1 типа составил 0,279 у пациентов с СД 1 типа по сравнению со значением 0,229 у пациентов с СД 2 типа ($p < 0,0001$).

Показатель для СД 2 типа имел значительно меньшую дискриминативность со значением AUC, равным 0,64, что не усиливает существенно дискриминационную возможность показателя для СД 1 типа (объединенное значение AUC составило 0,89).

<http://www.medscape.com/viewarticle/854865>

Отклонена регистрация биосимиляра инсулина на европейском рынке

Комиссия по использованию медицинских продуктов у человека (СНМР) Европейского агентства по оценке лекарственных средств (ЕМА) не рекомендовала к использованию на европейском рынке биосимиляр человеческого инсулина Solumarv (Marvel Life-Sciences).

Предполагалось, что Solumarv будут применять в лечении пациентов с СД, которые нуждаются в инсулинотерапии. Однако обеспокоенность СНМР вызвало то, что процесс производства препарата не был охарактеризован и доложен компанией достаточным образом,

необходимым для получения положительной оценки.

Компания представила результаты клинических исследований с участием здоровых добровольцев и пациентов с СД 1 и 2 типа. Целью исследований было установление безопасности и эффективности Solumarv, аналогичных таковым препарату сравнения инсулину Humulin S (Eli Lilly). Однако вердикт СНМР свидетельствовал об отсутствии достаточных доказательств. «СНМР пришел к заключению, что Solumarv не может быть одобрен как биосимиляр Humulin S, и отклонил его регистрацию», — говорится в заявлении ЕМА.

<http://www.medscape.com/viewarticle/854848>

Повышенное содержание калия в рационе может защитить при сахарном диабете

Чем выше уровень экскреции калия с мочой, тем ниже риск возникновения почечной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа и нормальной функцией почек в начале заболевания. К обзору предлагает-

ся новое клиническое исследование, опубликованное онлайн 6 ноября 2015 г. в «Clinical Journal of the American Society of Nephrology», результаты которого показывают, что увеличенное потребление калия в рационе оказывает позитивный

эффект у пациентов с данным диагнозом.

«В клинической практике пациентам с СД 2 типа обычно рекомендуют диету с уменьшенным калоражем и низким содержанием натрия. Однако рацион питания с указанными характеристиками может не содержать достаточного количества калия, необходимого для обеспечения суточной потребности организма», — отмечает Шин-ичи Араки (Shin-ichi Araki), Университет медицинских наук Шига (Япония)

«Во время проведения клинического исследования, целью которого было определить пользу увеличения в рационе продуктов, богатых калием, мы выявили, что более высокий уровень экскреции калия с мочой связан с более медленным развитием почечной дисфункции и более низкой частотой развития осложнений у пациентов с СД 2 типа и не нарушенной в начале исследования функцией почек», — продолжает исследователь.

Повышенное выделение калия с мочой соответствует более низкой частоте осложнений при сахарном диабете

Настоящее исследование является частью проводимого Университетом Шига проспективного обсервационного исследования с отслеживанием данных для выявления новых биомаркеров, а также генетических и клинических факторов риска возникновения осложнений СД 2 типа у японских пациентов.

В исследование за период 1996–2003 гг. было включено 623 пациента с уровнем клубочковой фильтрации не менее 60 мл/(мин · 1,73 м²). Наблюдение за участниками велось до 2013 г.

Основная задача исследования заключалась в определении дебюта возникновения почечных или сердечно-сосудистых событий, включающих почечную заместительную терапию при терминальной стадии почечной недостаточности и/или возникновение инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, заболевания периферических сосудов и смерти в результате сердечно-сосудистых причин.

К медиане 11-летнего наблюдения было отмечено 134 случая перечисленных выше осложнений.

В результате исследования установлен более высокий процент вышеизложенных осложнений СД среди пациентов с более низким уровнем калия в моче. Доктор Араки отмечает: «Наше исследование предлагает увеличение потребления калия на фоне снижения общего калоража, что может предотвратить почечные и сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с СД».

Высокая экскреция калия с мочой обычно коррелирует с высоким потреблением богатых калием продуктов, таких как свежие фрукты и овощи. Следовательно, калий является электролитом, о котором нельзя забывать пациентам с сахарным диабетом!»

<http://www.medscape.com/viewarticle/854926>

Підготувала В.Б. Малашинок