

Особливості надання хірургічної допомоги дітям із вузловим та дифузним токсичним зобом: 10-річний досвід



Є. В. Глоба, О. А. Товкай, В. О. Паламарчук, О. П. Нечай

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин
Міністерства охорони здоров'я України, Київ

Патологія щитоподібної залози (ЩЗ) посідає перше місце серед ендокринних хвороб у дітей в Україні протягом останніх 20 років [1]. Наприклад, у 2017 р. у структурі зареєстрованих хвороб ендокринної системи на частку хвороб ЩЗ припадало 53 %: на дифузний зоб І ступеня — 50,23 %, на тиреоїдити — 1,38 %, на гіпотиреоз — 0,86 %, на післяопераційний гіпотиреоз — 0,03 %, на вузловий зоб (ВЗ) — 0,45 %, на тиреотоксикоз — 0,07 % [2].

Операції на ЩЗ (тиреоїдектомії, гемітиреоїдектомії, істмусектомії) є відносно рідкісними в дитячій хірургії, але їх відносять до найчастіших ендокринних педіатричних операцій [3]. Такі операції виконують при доброякісній (дифузний токсичний зоб (ДТЗ), ВЗ, токсичні аденоми) та злоякісній патології (рак ЩЗ (РЩЗ)) тощо [4—6].

Показник поширеності ВЗ у дітей відрізняється в різних країнах, зокрема в Європі він становить 0,5—2,0 %, у США — 0,2—5,1 % [5, 7]. Частота виявлення злоякісних новоутворень при ВЗ у дітей становить 22—26 %, тоді як у дорослих — 5—10 % [5—9]. Згідно з консенсусом Американської тиреоїдної асоціації (АТА) 2015 р. гемітиреоїдектомія (ГТ) при ВЗ показана при синдромі компресії органів шиї, косметичному дефекті, бажанні пацієнта, а також при розмірі вузла > 4 см, його рості, підозрі на РЩЗ

та автономному ВЗ [6]. У протоколі Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) 2022 р. ГТ є рекомендованим хірургічним втручанням при уніфокальних латеральних доброякісних утвореннях і автономному ВЗ [5]. У разі наявності ВЗ на тлі ДТЗ і ураження в обох частках рекомендована тотальна тиреоїдектомія (ТТ), при повторному проміжному результаті тонкогальної аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) (клас 3—4) слід розглянути доцільність проведення діагностичної операції [5]. За даними різних авторів, при ВЗ оперативні втручання найчастіше проводили в дітей пубертатного віку та дівчат [10—12]. Серед пізніх післяопераційних ускладнень лікування ВЗ частота стійкого гіпопаратиреозу становила 0—10 % [13—15]. Рецидив ВЗ залежав від обсягу операції. Його зареєстровано в < 27,8 % пацієнтів [11, 16].

Захворюваність на ДТЗ серед дітей у світі становить від 1,5 до 6,5 випадку на 100 тис. населення, цей показник збільшується, починаючи з 15-річного віку [17, 18]. Згідно з консенсусом ЕТА 2022 р. консервативне лікування тиреостатиками має тривати не менше ніж 3 роки, хоча найвища частота ремісії (75 %) зафіксована за тривалості консервативного лікування 9 років [18]. Тотальна ТТ є рекомендованим варіантом лікування для пацієнтів із ДТЗ віком до 10 років, за наявності протипоказань до

Глоба Євгенія Вікторівна, к. мед. н., в. о. зав. відділу дитячої ендокринології. E-mail: ie.globa@i.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7885-8195>; Товкай Олександр Андрійович, д. мед. н., проф., директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. E-mail: director.tovkai@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; Паламарчук Володимир Олександрович, д. мед. н., проф., зав. відділу ендокринної хірургії. E-mail: paldoc@i.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9554-4817>; Нечай Олександр Павлович, к. мед. н., зав. відділу патології. E-mail: allanechay@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5978-4458>

застосування радіойодтерапії (^{131}I) та для дітей із вузловим або великим зобом із компресією органів ший [18]. До відносних показань до ТТ при ДТЗ належать протипоказання до лікування тиреостатиками, погано контрольований тиреотоксикоз через відсутність комплаєнсу, рецидив, незважаючи на тривале медикаментозне лікування, бажання пацієнта й членів його родини, вік до 5 років [18, 19]. Перевагу віддають екстрафасціальній тиреоїдектомії перед субтотальною для зниження ризику тиреотоксикозу, що рецидивує, хоча обидва втручання мають порівнянну частоту післяопераційних ускладнень [18, 20]. Огляд післяопераційних ускладнень у 1424 дітей із ДТЗ (22 переважно ретроспективних когортних дослідження) виявив, що з пізніх післяопераційних ускладнень стійкий гіпопаратиреоз мав місце в < 20 % пацієнтів, параліч м'язів гортані (МГ) — у < 7,1 % (розрахована кумулятивна частота становила 2,5 та 0,4 % відповідно) [20]. Смертність після ТТ, післяопераційне інфікування, кровотеча і розвиток келоїдного рубця траплялися рідко [18, 20].

З огляду на частку патології ЩЗ у структурі ендокринних хвороб в Україні (зокрема РЩЗ, ВЗ і ДТЗ, які часто потребують хірургічного втручання), а також обмежену кількість досліджень із переважно невеликою кількістю пацієнтів з порівняльним аналізом тиреоїдектомій та їх наслідками при різній патології ЩЗ у педіатричній популяції, нами проведено аналіз надання хірургічної допомоги дітям із патологією ЩЗ за 10 останніх років в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (далі — Центр).

Мета роботи — вивчити структуру захворювань щитоподібної залози в дітей, прооперованих з приводу вузлового та дифузного токсичного зоба в 2013—2022 рр. у Центрі, проаналізувати їх гендерний і віковий розподіл, особливості доопераційного, інтраопераційного та післяопераційного перебігу, частоту ранніх і пізніх ускладнень (стійкого гіпопаратиреозу і паралічу м'язів гортані), рецидиву захворювання, їхні причини та подальше лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В умовах Центру в 2013—2022 рр. проведено операції на ЩЗ 456 дітям (віком ≤ 18 років). За результатами клініко-лабораторних даних і патогістологічного дослідження (ПГД) пацієнтів розподілили на три групи: РЩЗ ($n = 241$, 52,8 %), ВЗ ($n = 151$, 33,1 %) і ДТЗ ($n = 64$, 14,1 %). У дітей із ВЗ і ДТЗ проведено

детальний аналіз доопераційного, інтраопераційного та післяопераційного перебігу.

У всіх пацієнтів із ВЗ і ДТЗ ($n = 215$) вивчали структуру захворюваності та гендерний розподіл, зокрема в пацієнтів допубертатної (0—9 років, $n = 6$) та пубертатної групи (10—18 років, $n = 209$).

У доопераційний період визначали тривалість захворювання (період від установлення діагнозу до дати операції) та функцію ЩЗ (еутиреоз, гіпотиреоз, тиреотоксикоз, субклінічний гіпотиреоз, тиреотоксикоз) і парашитоподібних залоз (паратиреоїдний гормон (ПТГ), кальцитонін, Ca , Ca^{2+}). Визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3), ПТГ, автоантитіл до тиреопероксидази (АТПО) та тиреоглобуліну (АТТГ) проводили імунохемолюмінісцентним методом (апарат ACCESS, Beckman Coulter, США), антитіл (АТ) до рецепторів ТТГ, кальцитоніну — імунохемолюмінісцентним методом (апарат SNIBE, Maglumi, Німеччина), іонізованого кальцію — іон-селективним методом, кальцію загального — фотометричним методом. Також пацієнтам проводили інструментальне дослідження: ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ (УЗ-сканер Soneus P7, Ultrason, Україна).

Ларингоскопію виконували всім пацієнтам до та після хірургічного втручання.

За потреби проводили ТАПБ під контролем УЗД голкою 25G (із подальшим фарбуванням за Май-Грюнвальд — Гімзою) з оцінкою за системою класифікації Bethesda (I — неінформативний, II — доброякісне утворення, III — атипія неясного значення, IV — фолікулярна неоплазія, V — підозра на злоякісність, VI — злоякісне новоутворення) [39] за допомогою мікроскопа Olympus CX-41 (Японія) із системою комп'ютерної візуалізації cellSens. Для імуноцитохімічного дослідження використовували моноклональні АТ до тиреопероксидази (Coger, Франція) та цитохімічне визначення активності ферменту дипептидил-амінопептидази IV (ДАП-IV).

Надалі вивчали обсяг оперативних втручань (ТТ, ГТ з/без лімфодисекції (ЛД)) у пацієнтів з різною патологією ЩЗ. Показання до операції визначали відповідно до консенсусів ATA й ETA [5, 6, 18].

Під час оперативного втручання проводили експрес-гістологічне дослідження заморожених зрізів тканин із дослідженням вузлових утворень ЩЗ та лімфатичних вузлів у кріостаті Leica DM E. (Німеччина) з подальшим фарбуванням тулоїдиновим синім або гематоксиліном та еозином з оцінкою даних під мікроскопом Olympus CX-41.

У 129 (60 %) пацієнтів, доступних подальшому післяопераційному спостереженню (за умови одного звернення та більше пацієнта до дитячого ендокринолога та/чи хірурга після оперативного лікування), вивчали тривалість спостереження (період від дати операції до дати останнього візиту), післяопераційну функцію ЩЗ, частоту ранніх і пізніх ускладнень (гіпаратиреоз, параліч МГ) до операції та через 6 міс, а також наявність рецидиву і подальше лікування.

Обробку отриманих результатів проводили статистичними методами. Дані наведено у вигляді середнього значення (М) і середньоквадратичного відхилення (σ), а також у вигляді медіани Ме та міжквартильного розмаху (Q1; Q3) за параметричного та непараметричного розподілу ознак відповідно. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймали рівним 0,05. Вірогідність показників у вибірках оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента (для параметричного розподілу), а для непараметричного ряду при порівнянні двох незалежних вибірок — U-критерію Манна—Уїтні, для аналізу якісних показників використовували двобічний критерій Фішера, а також критерій χ^2 (для непараметричного та параметричного розподілу відповідно).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У 2013—2022 р. кількість дітей, прооперованих з приводу захворювань ЩЗ у Центрі, становила від 31 до 59 на рік (рис. 1).

Середній вік дітей, яким проведено оперативне втручання на ЩЗ, становив ($14,5 \pm 2,5$) року, зокрема при ВЗ — ($14,7 \pm 2,1$) року, при ДТЗ — ($14,9 \pm 2,3$) року, при РЩЗ — ($14,2 \pm 2,8$) року ($p > 0,05$).

Структуру захворювань і гендерний розподіл наведено на рис. 2 та 3 відповідно. Установлено, що ДТЗ траплявся рідше, ніж РЩЗ і ВЗ (14,1, 52,8 та 33,1 % відповідно). Частота виявлення в дівчаток РЩЗ, ВЗ і ДТЗ була порівнянною (75,1, 74,8 та 78,1 %, відповідно).

При аналізі структури захворюваності на ВЗ і ДТЗ до пубертатної та пубертатної групи виявлено, що ВЗ статистично значуще частіше траплявся в дітей пубертатної групи (табл. 1).

Більшість дітей до операції очікувано мали еутиреоїдну функцію ЩЗ, а гіпотиреоз і гіпертиреоз траплялися рідше (рис. 4). Усі пацієнти з ДТЗ мали гіпертиреоз.

За даними доопераційного УЗД, у більшості дітей із ВЗ (65 %) виявлено одноузловий зоб (рис. 5) тоді як у дітей із ДТЗ переважно виявляли ознаки

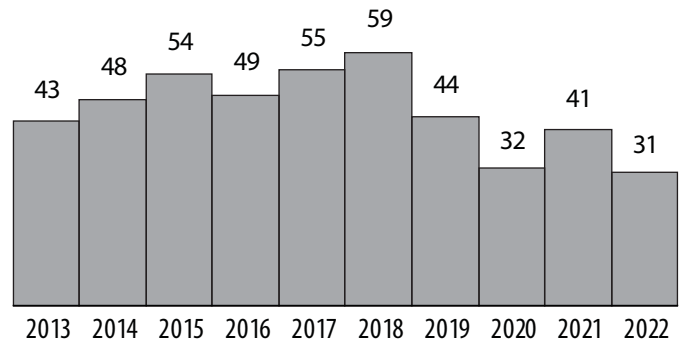


Рис. 1. Кількість дітей із патологією ЩЗ, прооперованих за рік у Центрі у 2013—2022 рр. (n = 456)

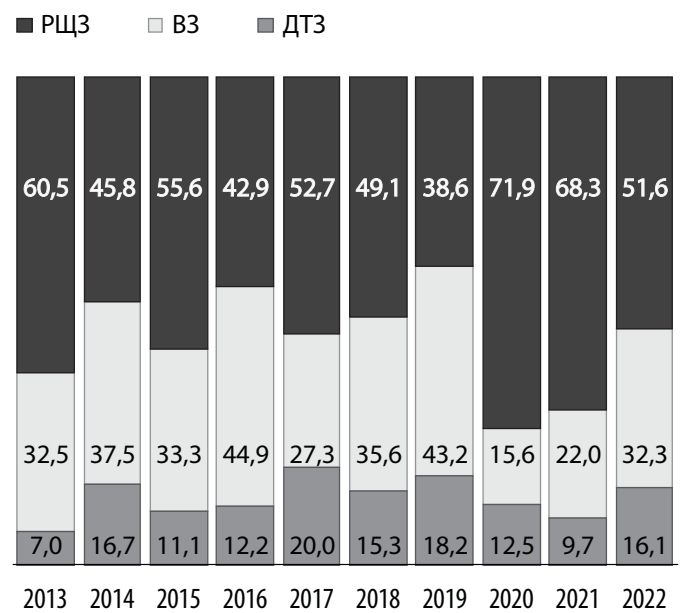


Рис. 2. Структура захворюваності в 2013—2022 рр. прооперованих дітей із патологією ЩЗ (n = 456), %



Рис. 3. Гендерний розподіл прооперованих у 2013—2022 рр. дітей із патологією ЩЗ (n = 456), %

Структура захворювань щитоподібної залози в допубертатній та пубертатній групі

Група	ДТЗ	ВЗ
Допубертатна (< 10 років; n = 6)	3 (4,7 %)	3 (2,0 %)
Пубертатна (> 10 років; n = 209)	61 (95,3 %)	148 (98 %)*

Примітка. * p < 0,05.

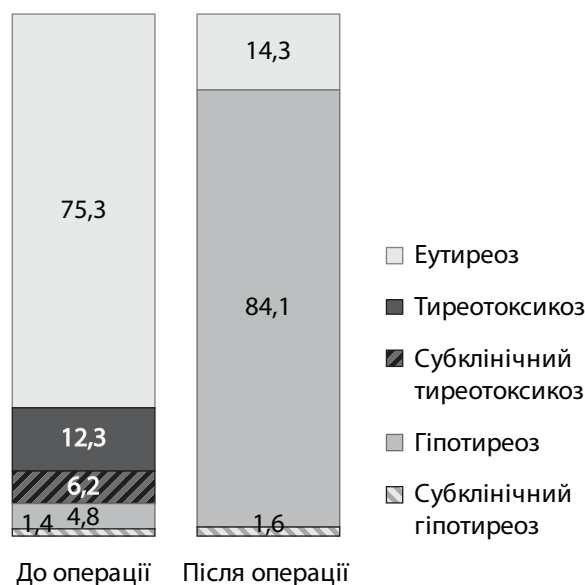


Рис. 4. Розподіл прооперованих у 2013—2022 рр. дітей із ВЗ залежно від функції ЩЗ до та після операції, %

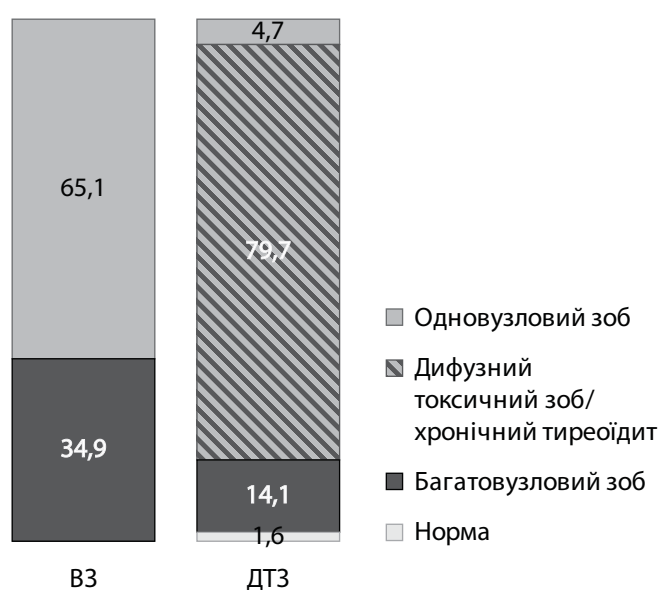


Рис. 5. Розподіл дітей із ВЗ та ДТЗ за діагнозом за даними доопераційного УЗД ЩЗ, %

ДТЗ/хронічного тиреоїдиту (80 %), а також багатовузлового зобу. В однієї дитини з ДТЗ УЗ-картина ЩЗ була в нормі (див. рис. 5).

Патоморфологічно дифузний та вузловий гіперпластичний зоб виявлено за даними ПГД у 35,3 % дітей, ВЗ — у 64,2 % дітей (з них фолікулярні пухлини ЩЗ із невизначеним потенціалом злоякісності — у 45,7 %, макрофолікулярні, мікрофолікулярні, Гюртле-клітинні аденоми — у 33,3 %, багатовузловий зоб — у 18,1 %, неінвазивну фолікулярну неоплазію ЩЗ із папілярноподібними змінами ядер — у 2,9 %).

В 1 (0,5 %) пацієнта з RET c.2304G > T (p.Glu768Asp) і ВЗ виконано профілактичну тиреоїдектомію у віці 7 років, незважаючи на низький ризик злоякісності при цій мутації і клас 2 за даними ТАПБ, через необхідність початку терапії гормоном росту для лікування гіпофізарного нанізму. Однак за даними ПГД виявлено інтратиреоїдно фрагмент тимуса (0,5 см), а при проведенні імуногістохімічного дослідження — позитивну реакцію з тиреокальцитоніном без гістологічних ознак С-клітинної гіперплазії.

Найрідше ТАПБ проводили пацієнтам із ДТЗ (n = 6, 9,3 %) через низьку частоту вузлоутворень у цій групі, хоча в 3 дітей без вузлоутворення за даними УЗД в подальшому патогістологічно виявлені мікрокарциноми.

Результати ТАПБ у пацієнтів із заключним патогістологічним діагнозом ВЗ або РЩЗ наведено на рис. 6. У міру збільшення класу збільшувалася частота

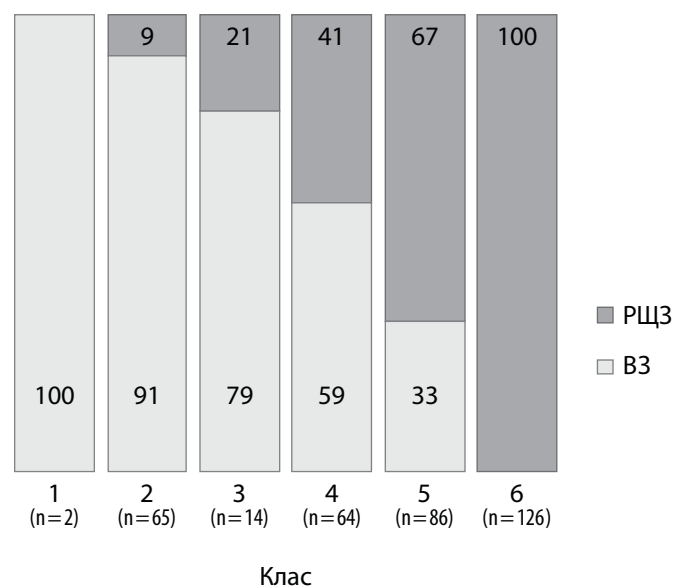


Рис. 6. Результати ТАПБ (за Bethesda) у дітей з вузлоутворенням, %

виявлення РЩЗ. Так, при класі 2 (за Bethesda) РЩЗ зареєстровано в 9% випадків, при класі 6 — РЩЗ підтверджено в усіх пацієнтів.

Аналіз обсягу проведених операцій виявив переважання ТТ при ДТЗ, ГТ/ГТ + ЛД — при ВЗ (рис. 7).

Узагальнені результати дослідження структури захворювань, доопераційного та інтраопераційного обстеження дітей із ВЗ і ДТЗ наведено в табл. 2. Пацієнти з ДТЗ очікувано мали більший період від виявлення захворювання до виконання операції ($p < 0,001$). Автоімунний тиреоїдит (АІТ) виявлено в 6,7% дітей із ВЗ. В одного пацієнта з ДТЗ усі тести на наявність антитіл (АТ до рецептора ТТГ, АТПО/АТТГ) були негативні, та УЗД було без патології, але за даними ПГД підтверджено дифузний гіперпластичний зоб.

У післяопераційний період очікувано всі пацієнти з ДТЗ мали гіпотиреоз як наслідок оперативного втручання, однак у 18 (14,3%) дітей із ВЗ вдалося зберегти еутиреоз, у 2 (1,6%) дітей зареєстровано субклінічний гіпотиреоз (див. рис. 4). Збереження функції ЩЗ вдалося досягти лише в пацієнтів, яким була проведена ГТ/ГТ + ЛД (у 21,3% із цієї групи).

Групу післяопераційного спостереження сформовано зі 129 (60%) пацієнтів, з них 66,6% були доступні спостереженню більше ніж 6 міс (16 із ДТЗ та 70 із ВЗ) для вивчення пізніх післяопераційних ускладнень і рецидивів. При аналізі структури післяопераційних ускладнень залежно від діагнозу

з'ясувалося, що серед пацієнтів із ДТЗ у ранній післяопераційний період на момент виписки зі стаціонару гіпопаратиреоз розвинувся в 1 (1,5%), параліч МГ — у 9 (14%), але в пізній післяопераційний період стійкий гіпопаратиреоз був єдиним ускладненням і з найвищою частотою ($n = 2$, 12,5%). Натомість при ВЗ у ранній післяопераційний період на момент виписки зі стаціонару єдиним ускладненням був параліч МГ у 2,6% дітей, але в пізній післяопераційний період у 7 (10%) пацієнтів (з них ГТ/ГТ + ЛД проведена в 6 дітей) зареєстровано рецидив захворювання (середній термін — 25 [8; 43] міс) без інших ускладнень.

Рецидив при ВЗ траплявся статистично значущо частіше в дітей меншого віку (13,0 [13,0; 14,0] років порівняно з 15,0 [14,0; 17,0] роками в групі без рецидиву ($p = 0,01$)). Стать, наявність одновузлового чи багатовузлового зоба, АІТ, тривалість захворювання, техніка операції та гістологічний висновок не визначали рецидиву ВЗ ($p > 0,05$).

Пацієнтам із рецидивом ВЗ провели повторну операцію та лазерну термоабляцію в 2 випадках, тоді як у більшості (71,4%) дітей із рецидивом із вузлами невеликого розміру (< 2 см) без підозрілих

Таблиця 2

Структура захворювань, доопераційне та інтраопераційне обстеження дітей із вузловим та дифузним токсичним зобом ($n = 215$)

Показник	ДТЗ ($n = 64$)	ВЗ ($n = 151$)
Середня тривалість захворювання до операції, міс	39,0 [24,0; 55,2]	5,6 [1,6; 19,7]*
Дівчатка/Хлопчики, %	78/22	75/25
Середній вік на момент операції, роки	$14,9 \pm 2,3$	$14,7 \pm 2,1$
Клас за Bethesda, %		
1	0	1,4
2	83,3	43,1
3	16,7	8,0
4	0	27,3
5	0	20,2
6	0	0
Цитохімічне визначення активності ферменту ДАП-IV	–	6 [4; 6]
Інтраопераційна експрес-гістологія, %	1,5	75,3
Розмір солітарного вузла, см	–	$2,5 \pm 1,3$

Примітка. * $p < 0,001$.

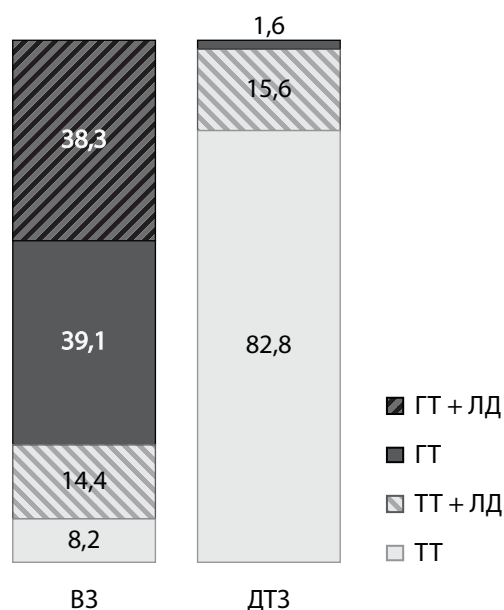


Рис. 7. Розподіл дітей із ВЗ та ДТЗ за обсягом оперативного втручання у 2013—2022 рр., %

ознак на контрольних УЗД ЩЗ (THIRADS 2—3) обра-
но тактику спостереження з контрольними огля-
дами. Середня тривалість спостереження за цією
групою становила 42,8 [36; 75] міс.

ОБГОВОРЕННЯ

Ми провели аналіз хірургічної допомоги 456 пацієн-
там віком до 18 років, яким виконано тиреоїдекто-
мію в Центрі в 2013—2022 рр. Кількість дітей, про-
оперованих з приводу захворювань ЩЗ, становила
від 31 до 59 на рік, що відповідає рекомендаціям АТА
щодо виконання не менше ніж 30 операцій на ЩЗ на
рік у високоспеціалізованих центрах [6].

У нашому дослідженні гендерний розподіл
(переважання жіночої статі (75 %)) і середній вік
($14,4 \pm 2,5$) року виконання операцій на ЩЗ узго-
джувалися з даними інших авторів [3, 4, 13, 15, 21].

Статистично значущо частіше ВЗ траплявся в дітей
пубертатної групи ($p < 0,05$), що також відповідає
даним інших дослідників [7, 8, 21, 22]. При аналізі
доопераційної функції очікувано діти з ВЗ найчасті-
ше мали еутиреоз (75,3 %), в інших дослідженнях —
65,0—93,9 % [7, 22, 23].

Середня тривалість захворювання до операції при
ВЗ була статистично значущо меншою, ніж при ДТЗ
($p < 0,05$), а частка пацієнтів, доступних для подаль-
шого спостереження, — очікувано більшою при ВЗ
порівняно з ДТЗ, імовірно, через виконання більшої
кількості органозберігаючих операцій при ВЗ, що
потребувало подальшого контролю. За даними Цен-
тру, 129 (60 %) пацієнтів були доступні подальшому
спостереженню. На кількість дітей, прооперованих
у Центрі та доступних подальшому спостереженню,
і середню тривалість спостереження могли вплину-
ти пандемія коронавірусної хвороби (2019—2022
рр.) та російська агресія (з 24.02.2022 р.), що були
значною перешкодою для вільних подорожей дітей
і членів родини, а також відсутність необхідності
спостереження в Центрі після проведення ТТ при
невеликій частоті післяопераційних ускладнень.

При ВЗ частіше виконували ГТ/ГТ+ЛД (77,4 %
порівняно з 86,2 % ГТ за даними іншого досліджен-
ня [10]). При ДТЗ у 98,4 % пацієнтів проведено ТТ/
ТТ+ЛД згідно з консенсусом ЕТА [18], без викорис-
тання 131I, і лише одному пацієнту проведена ГТ
через невисокий титр АТ до рецепторів ТТГ і одно-
вузловий зоб. На відміну від європейських країн аль-
тернативою хірургічному лікуванню ДТЗ, зокрема
в США, є застосування 131I із досягненням ремісії
в 80—95 % пацієнтів [18, 24, 25].

За даними заключного ПГД у пацієнтів із ВЗ перева-
жали фолікулярні пухлини ЩЗ з невизначеним потен-
ціалом злоякісності (45,7 %) на відміну від даних інших
авторів, згідно з якими найпоширенішим був вузловий
зоб (53,4—58,8 %) [7, 15, 26]. Частота ДТЗ становила
35,3 %, тоді як за даними інших дослідників вона варі-
ювала в широких межах (7—35 %) [15, 21, 27].

У дітей з ДТЗ після операції мікрокарциноми ЩЗ
виявляли рідко ($n = 3$), але за даними інших дослід-
ників, їх частота становила від < 1 до 22 % [27—29].
Профілактичну тиреоїдектомію проведено в 1 пацієн-
та з мутацією *RET* с.2304G > T (p.Glu768Asp), через
необхідність початку лікування гормоном росту.

За даними різних авторів діагностичне значен-
ня ТАПБ для клінічно доброякісних пухлин варі-
ює в широких межах. Так, точність ТАПБ у педіа-
тричних пацієнтів становить 77,2—98,6 %, чутли-
вість — 60—100 %, специфічність — 63—100 %, частота
хибно негативних результатів — 3—5 %, хибно позитивних
результатів — 3 %, прогностична значущість позитивного
результату — 55,3—85,3 %, прогностична значущість
негативного результату — 84,2—98,2 % [6, 30—32].
Результати ТАПБ у Центрі та ризик РЩЗ узгоджувалися з даними інших дослід-
ників, за винятком класів 2 та 4, за яких РЩЗ був
підтверджений у більшій кількості дітей (9 та 41 %
порівняно з 2—7 і 23—34 %) [33].

У Центрі у 21,3 % пацієнтів із ВЗ після ГТ/ГТ+ЛД
вдалося зберегти еутиреоз (у 14,3 % з усіх про-
оперованих із ВЗ), що потребує розглянути питання
щодо ширшого використання ГТ/ГТ+ЛД у певній
групі пацієнтів і тактику післяопераційної заміс-
ної гормональної терапії [11, 34]. У нашому дослі-
дженні наявність АІТ чи багатовузлового зоба не
були чинниками ризику розвитку гіпотиреозу після
ГТ/ГТ+ЛД на відміну від даних інших авторів [11, 34].

За даними нашого дослідження, пізні ускладнення
тиреоїдектомії (стійкий гіпопаратиреоз) спостері-
гали лише в пацієнтів із ДТЗ, що може бути пов'язане
з малою групою післяопераційного спостереження
($n = 16$) та узгоджується з даними інших авторів [20].
Натомість у пацієнтів із ВЗ у пізній післяопераційний
період виявлено лише рецидив, який траплявся ста-
тистично значущо частіше в дітей меншого віку. За
даними М. Akkari та співавт., чинником ризику рециди-
ву ВЗ також був вік менше 14 років [11]. Повторну опе-
рацію при рецидиві ВЗ проведено в 1 пацієнта (14,2 %
із групи рецидиву) порівняно з 20 % (із групи рециди-
ву) в дослідженні М. Akkari та співавт. [11]. Тактика спо-
стереження була подібною (71,4 та 80,0 % відповідно).

ВИСНОВКИ

Аналіз операцій на ЩЗ, проведених у Центрі у 456 дітей віком до 18 років у 2013—2022 рр., показав, що в структурі захворювань переважав РЩЗ (52,8%). Операції на ЩЗ при РЩЗ, ВЗ і ДТЗ частіше проводили в пубертатному віці та в дівчат. Із пізніх післяопераційних ускладнень стійкий гіпопаратиреоз був єдиним ускладненням при лікуванні пацієнтів із ДТЗ.

При ВЗ стану еутиреозу досягнуто в 21,3% пацієнтів після ГТ, що обґрунтовує доцільність більш широкого застосування органозберігаючих операцій у дітей з подальшим вивченням обґрунтування показань для їх проведення і тактики післяопераційної замісної гормональної терапії.

ПОДЯКА

Автори вдячні усім хірургам Центру, залученим у це дослідження (О.С. Ларіну, С.М. Череньку, В.В. Войтенку, О.В. Ліщинському), а також дитячим ендокринологом Н.Б. Зелінській, І.Ю. Шевченко, Н.Л. Погадаєвій, патоморфологом Н.І. Белемеч, К.О. Вовк, Н.О. Шаповал, В.Г. Хоперії, лікарям-лаборантам Т.І. Дашук, І.А. Цимбал, лікарям функціональної діагностики Ю.І. Чірковою, Л.В. Стоцькій, В.Б. Доготару.

Конфлікту інтересів немає.

Джерела фінансування. Дослідження проведене за кошти державного бюджету в межах теми науково-дослідної роботи Центру «Дослідження природи пухлин щитоподібної залози у дітей з обґрунтуванням обсягу їх хірургічного лікування» (номер держреєстрації 0123U100396).

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Є.В. Глоба, О.А. Товкай, В.О. Паламарчук; підбір та обстеження пацієнтів, збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — Є.В. Глоба; редагування — О.А. Товкай, О.П. Нечай, В.О. Паламарчук.

Етичні аспекти. Усі процедури виконані відповідно до етичних стандартів Центру щодо клінічної практики та Гельсінської декларації 1964 р. із правами. Дослідження отримало схвалення комітету з етики (протокол № 30 від 29.08.2022 р.).

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зелінська НБ, Ларін ОС. Патологія щитоподібної залози у дитячого населення України. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія, 2016;(3):76-81. doi.org/10.24026/1818-1384.3(55).2016.77617.
2. Статистично-аналітичний довідник дитячого ендокринолога за 2017 рік. К.; 2018. 102 с.
3. Jiang W, Hall M, Newfield R, Berry JG. Short-term pediatric thyroidectomy outcome: Analysis of the Pediatric Health Information System (PHIS) database. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2022 Dec;163:111340. doi: 10.1016/j.ijporl.2022.111340. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36274324.
4. Utria AF, Goffredo P, Belding-Schmitt M, Liao J, Shilyansky J, Lal G. Practice Patterns and Outcomes of Pediatric Thyroid Surgery: An NSQIP Analysis. J Surg Res. 2020 Nov;255:181-7. doi: 10.1016/j.jss.2020.05.056. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32563758.
5. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, Krude H, Lorenz K, Luster M, Newbold K, Piccardo A, Sobrinho-Simões M, Takano T, Paul van Trotsenburg AS, Verburg FA, van Santen HM. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. Eur Thyroid J. 2022 Nov 29;11(6):e220146. doi: 10.1530/ETJ-22-0146. PMID: 36228315; PMCID: PMC9716393.
6. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S; American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2015 Jul;25(7):716-59. doi: 10.1089/thy.2014.0460. PMID: 25900731; PMCID: PMC4854274.
7. De Luca F, Aversa T, Alessi L, Cama V, Costanzo D, Genovese C, Scuderi V, Vadalà R, Zoccali G. Thyroid nodules in childhood: indications for biopsy and surgery. Ital J Pediatr. 2014 May 19;40:48. doi: 10.1186/1824-7288-40-48. PMID: 24887308; PMCID: PMC4046031.
8. Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, et al. Thyroid nodules in pediatric patients: sonographic characteristics and likelihood of cancer. Radiology. 2018 Aug;288(2):591-9. doi: 10.1148/radiol.2018171170. Epub 2018 May 1. PMID: 29714678; PMCID: PMC6369930.
9. Sandy JL, Titmuss A, Hameed S, Cho YH, Sandler G, Benitez-Aguirre P. Thyroid nodules in children and adolescents: Investigation and management. J Paediatr Child Health. 2022 Dec;58(12):2163-8. doi: 10.1111/jpc.16257. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36382588; PMCID: PMC10099987.
10. Jiang W, Newbury RO, Newfield RS. Pediatric thyroid surgery and management of thyroid nodules — an institutional experience over a 10-year period. Int J Pediatr Endocrinol. 2016;2016:1. doi: 10.1186/s13633-015-0019-x. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26770219; PMCID: PMC4712522.
11. Akkari M, Schmitt D, Jeandel C, et al. Nodular recurrence and hypothyroidism following partial thyroidectomy for benign nodular thyroid disease in children and adolescents. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014 Oct;78(10):1742-6. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.07.037. Epub 2014 Aug 8. PMID: 25156198.
12. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Aug;98(8):3238-45. doi: 10.1210/jc.2013-1796. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23737541; PMCID: PMC3733863.
13. Baumgarten HD, Bauer AJ, Isaza A, Mostoufi-Moab S, Kazahaya K, Adzick NS. Surgical management of pediatric thyroid disease: Complication rates after thyroidectomy at the Children's Hospital of Philadelphia high-volume Pediatric Thyroid Center. J Pediatr Surg. 2019 Oct;54(10):1969-75. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.02.009. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30902456.

14. Nordenström E, Bergenfelz A, Almquist M. Permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy in children: results from a National Registry. *World J Surg.* 2018 Sep;42(9):2858-63. doi: 10.1007/s00268-018-4552-7. PMID: 29470698; PMCID: PMC6097774.
15. Staubitz JI, Bode J, Poplawski A, et al. Thyroid surgery in children and young adults: potential overtreatment and complications. *Langenbecks Arch Surg.* 2020 Jun;405(4):451-60. doi: 10.1007/s00423-020-01896-x. Epub 2020 May 27. PMID: 32462478; PMCID: PMC7359175.
16. Divarçı E, Çeltik Ü, Dökümcü Z, et al. Management of childhood thyroid nodules: surgical and endocrinological findings in a large group of cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017 Sep 1;9(3):222-8. doi: 10.4274/jcrpe.4272. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28387647; PMCID: PMC5596803.
17. Lane LC, Wood CL, Cheetham T. Graves' disease: moving forwards. *Arch Dis Child.* 2023 Apr;108(4):276-81. doi: 10.1136/archdischild-2022-323905. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35831126; PMCID: PMC10086272.
18. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2022 Jan 1;11(1):e210073. doi: 10.1530/ETJ-21-0073. PMID: 34981748; PMCID: PMC9142815.
19. Léger J, Oliver I, Rodrigue D, Lambert AS, Coutant R. Graves' disease in children. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018 Dec;79(6):647-55. doi: 10.1016/j.ando.2018.08.001. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30180972.
20. Zaat AS, Derikx JPM, Zwaveling-Soonawala N, et al. Thyroidectomy in pediatric patients with graves' disease: a systematic review of postoperative morbidity. *Eur Thyroid J.* 2021 Mar;10(1):39-51. doi: 10.1159/000511345. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33777818; PMCID: PMC7983567.
21. Scholz S, Smith JR, Chaignaud B, Shamberger RC, Huang SA. Thyroid surgery at Children's Hospital Boston: a 35-year single-institution experience. *J Pediatr Surg.* 2011 Mar;46(3):437-42. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.09.009. PMID: 21376189.
22. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer.* 2006 Jun;13(2):427-53. doi: 10.1677/erc.1.00882. PMID: 16728572.
23. Van Rooijen JJ, van Trotsenburg ASP, van de Berg DJ, et al. Complications after thyroidectomy in children: lymph node dissection is a risk factor for permanent hypocalcemia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Sep 29;12:717769. doi: 10.3389/fendo.2021.717769. PMID: 34659111; PMCID: PMC8511766.
24. Cury AN, Meira VT, Monte O, et al. Clinical experience with radioactive iodine in the treatment of childhood and adolescent Graves' disease. *Endocr Connect.* 2012 Dec 5;2(1):32-7. doi: 10.1530/EC-12-0049. PMID: 23781316; PMCID: PMC3680965.
25. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Nov;83(11):3767-76. doi: 10.1210/jcem.83.11.5239. PMID: 9814445.
26. Corrias A, Mussa A, Baronio F, et al.; Study Group for Thyroid Diseases of Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP/ISPED). Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010 Aug;164(8):714-9. doi: 10.1001/archpediatrics.2010.114. PMID: 20679162.
27. Wesson DE, Johnson BL, Barclay C, et al. Thyroid surgery outcomes at a children's hospital: The value of a multidisciplinary team approach. *J Pediatr Surg.* 2022 Apr;57(4):622-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.06.010. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34301414.
28. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population. *Genes (Basel).* 2019 Sep 18;10(9):723. doi: 10.3390/genes10090723. PMID: 31540418; PMCID: PMC6771006.
29. Zobel MJ, Padilla BE. Surgical management of benign thyroid disease in children. *Semin Pediatr Surg.* 2020 Jun;29(3):150922. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150922. Epub 2020 May 16. PMID: 32571507.
30. Guille JT, Opoku-Boateng A, Thibeault SL, Chen H. Evaluation and management of the pediatric thyroid nodule. *Oncologist.* 2015 Jan;20(1):19-27. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0115. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25480825; PMCID: PMC4294601.
31. Amirazodi E, Propst EJ, Chung CT, Parra DA, Wasserman JD. Pediatric thyroid FNA biopsy: Outcomes and impact on management over 24 years at a tertiary care center. *Cancer Cytopathol.* 2016 Nov;124(11):801-10. doi: 10.1002/cncy.21750. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27412501.
32. Stevens C, Lee JK, Sadatsafavi M, Blair GK. Pediatric thyroid fine-needle aspiration cytology: a meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2009 Nov;44(11):2184-91. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.07.022. PMID: 19944231.
33. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, et al. The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2023 Sep;33(9):1039-44. doi: 10.1089/thy.2023.0141. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37427847.
34. Chen J, Hou S, Li X, Yang J. Management of subclinical and overt hypothyroidism following hemithyroidectomy in children and adolescents: a pilot study. *Front Pediatr.* 2019 Sep 27;7:396. doi: 10.3389/fped.2019.00396. PMID: 31612123; PMCID: PMC6776588.

РЕЗЮМЕ

Мета роботи — вивчити структуру захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) в дітей, прооперованих з приводу вузлового (ВЗ) та дифузного токсичного зоба (ДТЗ) у 2013—2022 рр. у Центрі, проаналізувати їх гендерний і віковий розподіл, особливості доопераційного, інтраопераційного та післяопераційного перебігу, частоту ранніх і пізніх ускладнень (стійкого гіпопаратиреозу і паралічу м'язів гортані), рецидиву захворювання, їхні причини та подальше лікування.

Матеріали та методи. У ретроспективне когортне дослідження було залучено 456 дітей (віком до 18 років), яким проведена тиреоїдектомія в Центрі в 2013—2022 рр. За клініко-лабораторними даними і результатом патогістологічного дослідження пацієнтів розподілили на три групи: рак ЩЗ (n = 241), ВЗ (n = 151) та ДТЗ (n = 64). У доопераційний період у пацієнтів із ВЗ і ДТЗ аналізували тривалість захворювання, вік пацієнта, гендерний розподіл, функцію ЩЗ, результати інструментальних обстежень (ультразвукове дослідження ЩЗ, тонкогілкова

аспіраційна пункційна біопсія з цитологічною оцінкою за Bethesda). У пацієнтів із ВЗ і ДТЗ, доступних для післяопераційного спостереження, вивчали післяопераційну функцію ЩЗ, частоту ранніх і пізніх ускладнень та подальше лікування.

Результати. Серед захворювань ЩЗ, що потребували оперативного втручання, переважав рак ЩЗ (52,8 %). На пацієнтів жіночої статі припадало 75 %. Середній вік прооперованих дітей — $(14,4 \pm 2,5)$ року. Вузловий зоб статистично значущо частіше траплявся в дітей пубертатної групи ($p < 0,05$). Середня тривалість захворювання до операції при ВЗ була меншою, ніж при ДТЗ ($p < 0,001$). Тотальну тиреоїдектомію (ТТ) найчастіше виконували при ДТЗ, гемітиреоїдектомію (ГТ)/ГТ + лімфодисекцію (ЛД) — при ВЗ. У 21,3 % дітей із ВЗ після ГТ/ГТ + ЛД вдалося зберегти еутиреоз. У пацієнтів із ДТЗ у пізній післяопераційний період стійкий гіпопаратиреоз був єдиним ускладненням ($n = 2$, 12,5 %). Натомість при ВЗ у пізній післяопераційний період у 7 (10 %) пацієнтів зареєстровано рецидив захворювання, який траплявся частіше в дітей меншого віку (13,0 [13,0; 14,0] року) порівняно з групою без рецидиву ($p = 0,01$). Терапія рецидиву передбачала спостереження в більшості пацієнтів із ВЗ (71,4 %).

Висновки. У структурі захворювань ЩЗ, що потребували оперативного втручання у дітей, переважав рак ЩЗ. Стійкий гіпопаратиреоз був єдиним пізнім ускладненням при лікуванні пацієнтів із ДТЗ. З огляду на збереження еутиреозу в 21,3 % дітей із ВЗ після ГТ/ГТ + ЛД, слід розглянути ширше застосування органозберігаючих операцій.

Ключові слова: діти, тиреоїдектомія, щитоподібна залоза, ускладнення.

ABSTRACT

10 years of experience in providing surgical care to children with nodular and diffuse toxic goiter

**E. V. Globa, O. A. Tovkai,
V. O. Palamarchuk, O. P. Nechay**

*Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery,
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the
Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

Objective — to study the structure of thyroid diseases in children who required surgical treatment, analyze their gender and age distribution, and assess preoperative, intraoperative, and postoperative courses

for thyroid nodules (TN) and diffuse toxic goiter (DTG). The study also aimed to evaluate the frequency of early and late complications, disease recurrences, and further treatment approaches.

Materials and methods. This retrospective cohort study included 456 children (under 18 years of age) who underwent thyroidectomy at the Center between 2013—2022. According to the results of clinical and laboratory data and final pathohistological examination, all patients were divided into 3 groups: thyroid cancer ($n = 241$), TN ($n = 151$) and DTG ($n = 64$). In the preoperative period, the duration of the disease, patients' age, sex distribution, thyroid function, the results of instrumental examinations (thyroid ultrasound, FNAB with cytological assessment according to Bethesda) were investigated in patients with TN and DTG. In patients with TN and DTG, available for further postoperative follow up, the postoperative thyroid function, frequency of early and late complications and further treatment were studied.

Results. Among all thyroid diseases that required surgical intervention, thyroid cancer (52.8 %) and female gender (75 %) prevailed. The mean age of the operated children was 14.4 ± 2.5 years. TN were significantly more frequent in pubertal age group ($p < 0.05$). The mean duration of the disease before surgery in case of TN was shorter than in DTG ($p < 0.001$). Thyroidectomy was most often done in DTG, and hemithyroidectomy (HT) and/or HT + lymphadenectomy (LD) in case of TN. In 21.3 % of patients with TN after HT/HT + LD, euthyroidism was achieved. In patients with DTG in the late postoperative period, persistent hypoparathyroidism was the only and most frequent complication ($n = 2$, 12.5 %). In contrast, in TN in the late postoperative period, 7 patients (10 %) were diagnosed with a relapse of the disease, which occurred more often in younger children (13.0 [13.0; 14.0] years) compared to the group without relapse ($p = 0.01$). Treatment of relapse included follow-up in the majority of patients with TN (71.4 %).

Conclusions. Thyroid cancer predominated among thyroid diseases requiring surgical intervention. Persistent hypoparathyroidism was the only late complication in DTG cases. Considering the preservation of euthyroidism in 21.3 % of patients with TN after HT/HT+LD, broader use of organ-preserving surgeries should be considered, with further evaluation of postoperative hormone replacement therapy.

Keywords: children, thyroidectomy, thyroid gland, complications.

Дата надходження до редакції 03.10.2024 р.

Дата рецензування 07.11.2024 р.

Дата підписання статті до друку 02.12.2024 р.