

Т.Ю. ДЕМИДОВА¹, д.м.н., профессор, И.Н. ДРОЗДОВА¹, Н.П. ПОТЕХИН², д.м.н., профессор, Ф.А. ОРЛОВ², д.м.н.

¹ Российская медицинская академия последилового образования Минздрава России, Москва

² Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ УЗЛОВОГО ЗОБА

Одним из самых распространенных заболеваний щитовидной железы является узловой зоб. Широкое использование современных методов диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) привело к выявлению огромного количества инциденталом щитовидной железы. Это, в свою очередь, требует наличия четких и обоснованных клиническим опытом рекомендаций по диагностике и лечению узлового зоба. Разработка этих рекомендаций проводится как российскими, так и зарубежными эндокринологами. По основным положениям эти рекомендации совпадают, но есть и расхождения в некоторых вопросах. В связи с развитием методов диагностики, накоплением клинического опыта регулярно проводится обновление рекомендаций. Основным направлением при обследовании пациентов с узловым зобом является исключение злокачественной природы образования щитовидной железы. Среди узловых образований щитовидной железы рак выявляется в 4,7–5,0% наблюдений.

Ключевые слова:

узловой зоб

рак щитовидной железы

ультразвуковое исследование

тонкоигольная аспирационная биопсия

кальцитонин

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевания щитовидной железы занимают 2-е место по распространенности среди эндокринных нарушений после сахарного диабета. Ведущее место среди всей тиреоидной патологии занимает узловой зоб. Узловой зоб – это собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования щитовидной железы (1 см и более), выявляемые с помощью пальпации и визуализирующих инструментальных методов диагностики (чаще всего ультразвукового исследования (УЗИ)), согласно Клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). Термин «многоузловой зоб» используется, когда в щитовидной железе (ЩЖ) определяется два и более узловых образований [1]. Узловой зоб по определению – это коллоидный, в разной степени пролиферирующий зоб. При проведении пункционной биопсии получают, как правило, коллоид и тироциты. Соотношение этих компонентов характеризует тип зоба: в том случае, если преобладает коллоид, это коллоидный зоб, а при наличии большого количества тироцитов – пролиферирующий коллоидный зоб [1]. Узловые образования щитовидной железы выявляются примерно у 4–7% людей, проживающих в регионах с нормальной йодной обеспеченностью.

В регионах йодного дефицита распространенность узлового зоба значительно выше, особенно у женщин старше 40 лет, где она может превышать 30%. Таким образом, распространенность узлового зоба зависит не только от йодного обеспечения, но также от пола и возраста [1].

Узловой зоб – это собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования щитовидной железы (1 см и более), выявляемые с помощью пальпации и визуализирующих инструментальных методов диагностики

Патологическое значение узлового зоба сводится к тому, что узловое образование может являться злокачественной опухолью ЩЖ. Среди узловых образований щитовидной железы рак выявляется в 4,7–5,0% наблюдений [2]. Обследование пациентов с узловым зобом в первую очередь направлено на исключение злокачественной природы образования ЩЖ. Среди злокачественных опухолей ЩЖ чаще всего (90–95%) встречается высокодифференцированный рак [3]. Термин «высокодифференцированный рак щитовидной железы» объединяет в себе гистологические типы папиллярных и фолликулярных карцином. Отличительной особенностью ВДРЩЖ является очень медленный рост и хороший прогноз при своевременном выявлении и правильно проведенном лечении. По результатам исследований F.P. Ruggiero и F.G. Fedok [4] у 20% больных ВДРЩЖ развиваются рецидивы, что в 8% наблюдений приводит к неблагоприятному прогнозу. L. Duntas и соавт. [5] указывают на 30% рецидивов после 30 лет наблюдений за больными ВДРЩЖ. В исследовании J. Albores-Saavedra и соавт. [6] 10-летняя выживаемость больных ВДРЩЖ

составляет более 90% [6]. Смертность 70% больных обусловлена высококодифференцированным папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы [7]. По данным И.В. Комиссаренко и соавт. [8], летальность у пациентов до 40 лет, связанная с ВДРЩЖ, составляет 3,4%, от 41 до 60 лет – 6,9%, у больных старше 65 лет этот показатель увеличивается до 24,4%. J.D. Lin и соавт. [9] отмечают, что смертность у больных папиллярным раком щитовидной железы T1N0M0 составляет 19%.

По результатам многочисленных исследований, на прогноз у больных ВДРЩЖ оказывает влияние множество факторов, таких как возраст и пол пациента, местное распространение опухоли и отдаленные метастазы, стадия опухолевого процесса, объем и методика операции, послеоперационная радиойодтерапия (РЙТ) и супрессивная терапия препаратами левотироксина (L-T4). При этом степень влияния этих факторов на прогноз у больных ВДРЩЖ имеет кардинальные отличия в разных исследованиях. Наибольшие споры вызывает объем оперативного вмешательства и тактика послеоперационного ведения больного.

Учитывая риск возникновения ВДРЩЖ у пациентов с узловым зобом, разработка клинических рекомендаций по диагностике и лечению данного заболевания является в настоящее время одной из актуальных задач медицины.

РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВОГО ЗОБА

В 2005 г. Российской ассоциацией эндокринологов были разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба [10]. Однако с момента принятия данных рекомендаций прошло достаточное количество времени, за которое накопилось определенное количество проблемных вопросов. К ним относятся: показания к первичному ультразвуковому исследованию (УЗИ) щитовидной железы; показания к первичной тонкоигльной аспирационной биопсии (ТАБ); интерпретация описательного ответа цитологического заключения; необходимость определения кальцитонина пациентам с узловым зобом; динамическое наблюдение узлового зоба при доброкачественном цитологическом заключении. В связи с чем в 2015 г. Российской ассоциацией эндокринологов разработан проект Клинических рекомендаций по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых [11].

Диагностика узлового зоба

Методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация ЩЖ и регионарных лимфоузлов. Также первичная диагностика включает сбор анамнеза для оценки принадлежности больного к группе риска развития РЩЖ [11].

Образования ЩЖ менее 1 см, случайно выявленные при УЗИ, обычно не имеют клинического значения. Исключением является наличие признаков, характерных для агрессивных форм рака:

- уровень базального или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл;

- наличие увеличенных регионарных лимфоузлов;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- семейный анамнез МРЩЖ;
- паралич голосовой складки;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ;
- пациенты моложе 20 лет.

Первично-множественные поражения ЩЖ при раке и семейный анамнез высококодифференцированного РЩЖ не являются факторами агрессивности заболевания [11].

Узловые образования щитовидной железы выявляются примерно у 4–7% людей, проживающих в регионах с нормальной йодной обеспеченностью

Лабораторная диагностика

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ показано определение базального уровня ТТГ и кальцитонина крови (в клинические рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба от 2005 г. не входило определение уровня кальцитонина крови). Оценка базального уровня кальцитонина крови значительно превосходит ТАБ в диагностике МРЩЖ. Это исследование может повлиять на показания к ТАБ, поэтому должно проводиться на первичном этапе обследования [11].

При обнаружении сниженного уровня ТТГ дополнительно проводится определение уровня свободного Т4 и свободного Т3, при обнаружении повышенного ТТГ – уровня свободного Т4.

Уровень кальцитонина необходимо оценивать с учетом гендерных различий верхней границы референсных значений, что зависит от метода его определения в конкретной лаборатории. Если уровень базального кальцитонина выше 100 пг/мл, это крайне подозрительно в отношении МРЩЖ. При повышенном базальном уровне кальцитонина, но менее 100 пг/мл, показано проведение стимуляционного теста [11].

УЗИ щитовидной железы

УЗИ является самым распространенным методом визуализации ЩЖ и ее структурной патологии. Несмотря на высокую чувствительность в выявлении узловых образований ЩЖ, УЗИ не является скрининговым методом, т. к. приводит к выявлению огромного количества непальпируемых инциденталом.

Показаниями к УЗИ являются:

- пальпируемое образование на шее (в т. ч. в проекции ЩЖ);
- увеличенные шейные лимфоузлы;
- семейный анамнез МРЩЖ (семейные формы РЩЖ не протекают более агрессивно, чем спорадические);
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- паралич голосовой складки;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ, КТ и МРТ;
- операции на ЩЖ в анамнезе (в т. ч. и при РЩЖ);
- изменение уровня ТТГ.

Выделяют следующие подозрительные ультразвуковые признаки (оценивают только в солидных узлах или в солидных участках узлов):

- гипозоногенная солидная структура;
- неровный, нечеткий или полициклический контур;
- точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты);
- преобладание высоты узла над шириной («выше/чем/шире»);

При наличии подозрительных ультразвуковых признаков в задачу УЗИ входит оценка подвижности голосовых складок. При невозможности визуализации голосовых складок показана фиброларингоскопия.

Важнейшим диагностическим этапом УЗИ является исследование регионарных лимфоузлов. Наиболее специфичными признаками, позволяющими заподозрить метастатическое поражение лимфоузла, являются микрокальцинаты, кистозный компонент, периферическая васкуляризация, сходство ткани лимфоузла с тканью ЩЖ; менее специфичными – увеличение размеров, закругленность контуров, отсутствие ворот [11].

Радиоизотопное сканирование

Проводится при узловом зобе при субклиническом или манифестном тиреотоксикозе для дифференциальной диагностики функциональной автономии и других причин тиреотоксикоза. Оно неинформативно для первичной диагностики узлового зоба (для обнаружения узлов и оценки их размеров), а также для первичной диагностики РЩЖ. Не является конкурирующим с ТАБ методом определения риска злокачественности узла ЩЖ [11].

Компьютерная томография

КТ применяется для оценки синдрома компрессии трахеи при наличии соответствующих жалоб. Рентгенография органов шеи с контрастированием пищевода и МРТ являются малоинформативными методами [11].

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ показано определение базального уровня ТТГ и кальцитонина крови. Оценка базального уровня кальцитонина крови значительно превосходит тонкоигольную аспирационную биопсию в диагностике МРЩЖ

ТАБ щитовидной железы

Тонкоигольная аспирационная биопсия является основным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ. По данным многочисленных исследований, чувствительность и специфичность ТАБ в выявлении РЩЖ достигает 98–100%.

Показания для проведения ТАБ:

- узловые образования ЩЖ, равные или превышающие 1 см в диаметре;
- узловые образования менее 1 см, если пациент относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ при наличии следующих факторов: уровень базально-

го или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл; наличие увеличенных регионарных лимфоузлов; облучение головы и шеи в анамнезе; семейный анамнез МРЩЖ; паралич голосовой складки; узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ; пациенты моложе 20 лет;

■ при изменении ультразвуковой структуры доброкачественных узлов ЩЖ (в процессе динамического наблюдения) или при появлении увеличенных или измененных шейных лимфоузлов [11].

Рентгенография органов шеи с контрастированием пищевода и МРТ являются малоинформативными методами

Цитологическое исследование

Наиболее эффективно использование шести стандартных категорий заключений современной международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classification, 2009):

- I категория – неинформативная пункция (периферическая кровь, густой коллоид, кистозная жидкость);
- II категория – доброкачественное образование (коллоидные и аденоматозные узлы, хронический аутоиммунный тиреоидит, подострый тиреоидит);
- III категория – атипия неопределенного значения (сложная для интерпретации пункция с подозрением на опухолевое поражение);
- IV категория – фолликулярная неоплазия;
- V категория – подозрение на злокачественную опухоль (подозрение на папиллярный рак, подозрение на медуллярный рак, подозрение на метастатическую карциному, подозрение на лимфому);
- VI категория – злокачественная опухоль (папиллярный рак, низкодифференцированный рак, медуллярный рак, анапластический рак) [11].

Лечение узлового зоба

Хирургическое лечение

На основании заключения цитологического исследования определяется вероятность злокачественности образования ЩЖ и оптимальная лечебная тактика в отношении каждого конкретного больного [11]:

- неинформативная пункция – вероятность злокачественности 1–4%, рекомендуется повторная ТАБ;
- доброкачественное образование – вероятность злокачественности 0–4%, рекомендуется динамическое наблюдение. Однако в некоторых случаях при доброкачественном заключении ТАБ определены показания к оперативному лечению: синдром компрессии трахеи, установленный на основании КТ; функциональная автономия с манифестным или субклиническим тиреотоксикозом при невозможности лечения радиоактивным йодом; косметический дефект, снижающий качество жизни;
- атипия неопределенного значения – вероятность злокачественности 5–15%, рекомендуется повторная ТАБ;
- атипия неопределенного значения повторно – вероят-

ность злокачественности – 20–40%, рекомендуется гемитиреоидэктомия с интраоперационным гистологическим исследованием;

■ фолликулярная неоплазия – вероятность злокачественности 15–30%, рекомендуется гемитиреоидэктомия с интраоперационным гистологическим исследованием;

■ фолликулярная неоплазия более 5 см – вероятность злокачественности более 50% в связи с низкой чувствительностью интраоперационного гистологического исследования и высокой вероятностью повторной операции, возможно обсуждение с пациентом целесообразности выполнения тиреоидэктомии;

■ подозрение на злокачественную опухоль – вероятность злокачественности 60–75%, рекомендуется тиреоидэктомия;

■ злокачественная опухоль – вероятность злокачественности 97–99%, рекомендуется тиреоидэктомия.

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

При узловом зобе не показана, т. к. неэффективна и сопряжена с высоким риском побочных эффектов [11].

Наблюдение

Для пациентов с доброкачественными образованиями по результатам ТАБ рекомендуется динамическое наблюдение 1 раз в 1–2 года УЗИ щитовидной железы и определении уровня ТТГ и кальцитонина крови.

В настоящее время не рекомендуется использование супрессивной терапии препаратами тиреоидных гормонов в лечении узлового зоба, что связано с ее неэффективностью и высоким риском побочных эффектов

Для пациентов с образованиями ЩЖ менее 1 см с подозрительными ультразвуковыми признаками, не входящими в группу риска развития агрессивных форм РЩЖ, показано динамическое наблюдение 1 раз в 6–12 мес. УЗИ щитовидной железы. При увеличении образования более 1 см или появлении симптомов агрессивности РЩЖ показана ТАБ [11].

Таким образом, клинические рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба (проект) 2015 г. отличаются от предыдущей версии, вышедшей в 2005 г., рекомендациями по скрининговому определению уровня кальцитонина во всех случаях узлового зоба, введением понятия о группах риска агрессивных форм рака ЩЖ, конкретизацией показаний к ТАБ, а для унификации заключений по цитологическому исследованию пунктата ЩЖ предложена к использованию современная международная цитологическая классификация Bethesda Thyroid Classification, 2009. Кроме того, в настоящее время не рекомендуется использование супрессивной терапии препаратами тиреоидных гормонов в лечении узлового зоба, что связано с ее неэффективностью и высоким риском побочных эффектов, тогда как клинические рекомендации 2005 г. не исключали возможность использования супрессивной терапии в лечении узлового зоба.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ЭНДОКРИНОЛОГОВ И ЕВРОПЕЙСКОЙ ТИРЕОДОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО УЗЛОВОМУ ЗОБУ, 2010 г.

В 2010 г. опубликованы объединенные рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААКЭ) и Европейской тиреодологической ассоциации (ЕТА) [12]. Во многом они совпадают с рекомендациями российских специалистов. Однако имеются и некоторые различия. Основные положения данных рекомендаций представлены ниже.

Физикальное исследование

Необходимо тщательное физикальное исследование ЩЖ и шейных лимфоузлов (ЛУ).

Необходимо отметить:

- локализацию, плотность и размер узлов,
- уплотнения и болевые ощущения в области шеи,
- шейную лимфаденопатию [12].

Лабораторное обследование

У всех пациентов с узловым зобом рекомендовано определение уровня ТТГ. В тех случаях, если ТТГ подавлен, определяется уровень свободного Т4 (св. Т4) и общего или свободного Т3 (св. Т3). Также проводится определение уровня кальцитонина крови при первичном обследовании пациентов с узловым зобом и у пациентов с семейным анамнезом и подозрением на медуллярный рак ЩЖ или МЭН-2 [12].

УЗИ щитовидной железы

УЗИ не рекомендуется как скрининговое исследование в общей популяции или у пациентов при отсутствии изменений ЩЖ по данным пальпации, а также при низком клиническом риске РЩЖ [12].

УЗИ рекомендуется:

- пациентам с высоким риском РЩЖ,
- пациентам с пальпируемыми узловыми образованиями ЩЖ,
- пациентам с лимфаденопатией, предположительно опухолевой природы.

Радиоизотопное сканирование

Показания для проведения сцинтиграфии ЩЖ:

- при узловом или многоузловом зобе при сниженном уровне ТТГ, а также при подозрении на эктопированную тиреоидную ткань или загрудный зоб.
- в регионах йодного дефицита для исключения автономии ЩЖ показано при узловом и многоузловом зобе даже при нормальном ТТГ.

МРТ и КТ

МРТ и КТ не показаны для рутинного обследования пациентов с узловым зобом. Данные методы обследования приобретают клиническое значение при обследовании пациентов с компрессионным синдромом и загрудным зобом [12].

Показания к ТАБ

Проведение ТАБ рекомендуется для узловых образований [12]:

- диаметром более 1 см солидной и гипозоженной структуры по данным УЗИ;
- любого размера, если по данным УЗИ есть подозрение на экстракапсулярный рост или метастазы в шейные ЛУ;
- любого размера при наличии в анамнезе: облучение шеи в детском или подростковом возрасте, ВДРЩЖ или МЭН2 у родственников первой линии, операций по поводу РЩЖ, повышенного уровня кальцитонина при отсутствии дополнительных факторов для его повышения;
- диаметром менее 1 см при наличии ультразвуковых признаков злокачественности.

УЗИ не рекомендуется как скрининговое исследование в общей популяции или у пациентов при отсутствии изменений ЩЖ по данным пальпации, а также при низком клиническом риске РЩЖ

Хирургическое лечение

При доброкачественных узлах показано оперативное лечение при наличии локального компрессионного синдрома, который доказано обусловлен узловым зобом; облучении области шеи в анамнезе; прогрессирующем росте узла; явно подозрительных данных УЗИ; косметическом дефекте. При злокачественных и подозрительных узлах, по данным ТАБ, рекомендуется хирургическое лечение [12].

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

Рутинное назначение терапии левотироксина натрия (L-T4) не рекомендуется. Однако терапия L-T4 или

препаратами йода может быть рекомендована молодым пациентам с узловым зобом небольшого размера без признаков функциональной автономии ЩЖ [12].

Наблюдение

При узлах, доброкачественных по данным ТАБ, показано динамическое наблюдение. Клиническое исследование и УЗИ показаны каждые 6–18 мес. Повторная ТАБ под контролем УЗИ показана при появлении подозрительных клинических или ультразвуковых данных. Повторная ТАБ под ультразвуковым контролем показана при увеличении размера узла более чем на 50% [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на совпадение по многим вопросам диагностики узлового зоба (показания к проведению УЗИ, ТАБ, объем необходимых лабораторных исследований), между клиническими рекомендациями российских специалистов и зарубежных авторов имеется ряд различий. Это касается назначения супрессивной терапии препаратами тиреоидных гормонов и динамического наблюдения пациентов с доброкачественными узловыми образованиями. На основании рекомендаций РАЭ проведение супрессивной терапии L-T4 не показано, тогда как в совместных рекомендациях ААКЭ и ЕТА возможно проведение терапии L-T4 у некоторых пациентов с узловым зобом. Также в зарубежных рекомендациях несколько обтекаемо представлено положение о динамическом наблюдении пациентов с узловым зобом (6–18 мес.). Принимая во внимание распространенность проблемы узлового зоба, риск развития злокачественного заболевания щитовидной железы, необходимость создания четких клинических рекомендаций по данному вопросу неоспорима.



ЛИТЕРАТУРА

1. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхаби-рова Ф.М., Герасимов Г.А. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. М., 2012: 29–31.
2. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Ann. Endocrinol.*, 2007, 68(2–3): 120–128.
3. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. *Endocrin. J.*, 2008, 13(8): 337–341.
4. Ruggiero FP, Fedok FG. Outcomes in reoperative thyroid cancer. *Otolaryngol. Clin. N. Am.*, 2008, 41(6): 1261–1268.
5. Duntas L, Grab: Duntas BM. Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. *Hell. J. Nucl. Med.*, 2006, 9(3): 156–162.
6. Albores: Saavedra J, Henson DE, Glazer E. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study. *Endocrin. Pathol.*, 2007, 18(1): 1–7.
7. Danila R, Popovici R, Andriescu L. The role of lymphadenectomy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Rev. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, 2007, 111(1): 129–134.
8. Комисаренко И.В. и др. Хирургическое лечение рака щитовидной железы в Украине после аварии на Чернобыльской АЭС. *Соврем. асп. хир. эндокринологии. Матер. XI (XIII) Рос. симпоз. с междунар. участ. по хир. эндокринологии*, 15–18 июля, 2003. СПб., 2003. С. 66–72.
9. Lin JD, Lin KJ, Chao TC. Therapeutic outcomes of papillary thyroid carcinomas with tumors more advanced than T1N0M0. *Radiother. Oncol.*, 2008, 89(1): 97–104.
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба. *Пробл. эндокринологии*, 2005, 51(5): 40–42.
11. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., Румянцев П.О., Фадеев В.В. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых. Проект. Редакция 2016 г.
12. Gharib H, Papini E, Paschke R et al. (AAE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules). American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr. Pract.*, 2010, 16(Suppl. 1): 1–43.