

В.Э. Ванушко, д.м.н., ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ России,
В.В. Фадеев, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Узловой зоб

Узловой зоб – собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологическому строению узловые образования щитовидной железы (ЩЖ), выявляемые с помощью пальпации и инструментальных диагностических методов, прежде всего ультразвукового исследования (УЗИ). Термин «многоузловой зоб» целесообразно использовать при обнаружении в ЩЖ двух и более узловых образований. Клиническое понятие «узловой (многоузловой) зоб» объединяет следующие наиболее частые нозологические (морфологические) формы:

- узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб;
- фолликулярные аденомы;
- злокачественные опухоли.

Кроме того, формирование так называемых псевдоузлов (лимфоидные инфильтраты) может происходить при хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАИТ), а также при подостром тиреоидите. При большинстве заболеваний ЩЖ, протекающих с образованием узлов, возможно развитие кистозных изменений; истинные кисты ЩЖ практически не встречаются. Многоузловой зоб может быть представлен разными по морфологии заболеваниями ЩЖ (например, один узел – рак щитовидной железы (РЩЖ), другой – коллоидный зоб). В данном случае речь идет о сочетании нескольких заболеваний в одной ЩЖ. Узловой (многоузловой) зоб относится к наиболее распространенной патологии ЩЖ, наиболее часто (около 90%) узловые образования ЩЖ представлены узловым коллоидным пролиферирующим зобом – неопухольным поражением ЩЖ, патологическое значение которого весьма сомнительно.

Этиология

Этиология большинства опухолей ЩЖ неизвестна. Часть токсических аденом обусловлена мутациями гена рецептора ТТГ и α -субъединицы G-белка каскада аденилатциклазы. Ряд наследуемых и соматических мутаций обнаружены при РЩЖ, в первую очередь при медуллярном. Причина развития узлового коллоидного зоба неизвестна. Учитывая увеличение его распространенности с возрастом, которая у лиц старших возрастных групп по данным УЗИ и аутопсий достигает 40-60%, узловой коллоидный зоб некоторыми исследователями рассматривается в качестве возрастной трансформации ЩЖ. Предрасполагает к развитию коллоидного зоба и йодный дефицит. Тем не менее его распространенность значительна и в регионах с нормальным потреблением йода. Наиболее вероятно, коллоидный пролиферирующий зоб является патологией всей ЩЖ, поскольку развитие новых узловых образований у пациентов, у которых исходно обнаружен солитарный узел, достигает 50-80%.

Патогенез

При опухолях ЩЖ происходит активная пролиферация пула опухолевых клеток, постепенно формирующихся узлов. Фолликулярная аденома является доброкачественной опухолью из фолликулярного эпителия и чаще происходит из А-клеток. Среди фолликулярных аденом выделяют трабекулярную (эмбриональную), микрофолликулярную (фетальную), макрофолликулярную (простую). Реже аденома происходит из В-клеток (онкоцитомы, аденома из клеток Гюртля-Ашкенази). Патологическое значение фолликулярной аденомы ограничивается потенциальной возможностью развития компрессионного синдрома при достижении больших размеров. Она не может подвергаться злокачественному перерождению, тем не менее показания к оперативному лечению определяются сложностью дооперационной диагностики – по результатам тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) невозможно дифференцировать аденому с РЩЖ.

Наиболее часто встречающийся узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб не является опухолевым заболеванием. При цитологическом

исследовании он не отличается по строению от диффузного эутиреоидного (эндемического) зоба; по данным гистологического исследования его отличает наличие капсулы. Основными компонентами его патогенеза являются избыточное накопление коллоида в полости фолликулов и пролиферация тиреоцитов. Последняя, как правило, носит мультифокальный характер, вследствие чего зобные изменения выявляются в ткани ЩЖ за пределами узла.

Эпидемиология

Узловой зоб при пальпации выявляется не менее чем у 2-5% в общей популяции; по данным УЗИ в отдельных группах населения распространенность узлового зоба может достигать 50% и более. С возрастом распространенность узлового зоба увеличивается; у женщин узловой зоб встречается в 5-10 раз чаще. Частота новых случаев пальпируемых узловых образований составляет около 0,1% популяции в год. В структуре узлового зоба на коллоидный пролиферирующий зоб приходится около 85-90%, на аденомы – 5-8%; на злокачественные опухоли – 1-5%.

Клинические проявления

Как правило, клинические проявления отсутствуют. На сегодняшний день подавляющее большинство случаев узлового зоба выявляется при случайно выполненном УЗИ. При крупных узловых образованиях возможен косметический дефект на шее, компрессионный синдром, обусловленный сдавлением трахеи. Также при узловом (многоузловом) коллоидном зобе может формироваться функциональная автономия ЩЖ с развитием тиреотоксикоза.

Диагностика

Методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация ЩЖ. При обнаружении узлового образования пациенту показано УЗИ, которое позволяет точно оценить размер и ультразвуковую семиотику самого узла, определить объем ЩЖ и состояние регионарных лимфоузлов. Существует ряд характерных ультразвуковых признаков различных заболеваний, протекающих с узловым зобом, но их диагностическая чувствительность и специфичность невысоки. В связи с этим при выявлении пальпируемого и/или превышающего по данным УЗИ 1 см в диаметре узлового образования показано проведение ТАБ. Проведение ТАБ при случайно выявленных образованиях меньшего размера целесообразно только при подозрении на злокачественную опухоль ЩЖ по данным УЗИ. Проведение ТАБ необходимо под контролем УЗИ независимо от пальпаторных данных, что существенно увеличивает информативность исследования.

Тонкоигольная аспирационная биопсия

ТАБ ЩЖ была впервые описана в первой половине XX века, начала разрабатываться в начале 70-х годов и в дальнейшем была внедрена в широкую клиническую практику как наиболее точный и относительно простой метод диагностики узловых поражений ЩЖ. В настоящее время ТАБ является самым эффективным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ. Точность этого метода целиком зависит от квалификации специалистов, принимающих участие в выполнении процедуры и цитологическом исследовании полученных пунктатов. ТАБ наряду с определением уровня ТТГ крови используют в качестве первого диагностического метода у больных с выявленными узловыми образованиями в ЩЖ для получения цитологического диагноза и оценки уровня клинического подозрения о злокачественности. Метод позволяет устанавливать цитологический диагноз у пациентов, которым оперативное лечение планируется на основании других клинических факторов (к примеру, при наследственных

формах РЩЖ или при медуллярном РЩЖ, входящем в синдромы множественных эндокринных неоплазий 2 типа).

Процедура позволяет проводить дифференциальный диагноз тиреоидных и внетиреоидных поражений (околощитовидные железы, регионарные лимфоузлы) и выявлять метастазы РЩЖ в регионарные лимфоузлы; устанавливать цитологический диагноз при неадекватных или неинформативных первичных пункциях; проводить аспирацию жидкости из кистозных полостей узлов с возможным их склерозированием; диагностировать острый гнойный тиреоидит.

Ряд дополнительных исследований (иммуноцитохимия, ПЦР), использующих материал, полученный при ТАБ, позволяют выявлять редкие опухоли ЩЖ (к примеру, проводить дифференциальный диагноз между лимфомой и ХАИТ), а также проводить дифференциальный диагноз при неопределенных заключениях цитологического исследования, таких как фолликулярная неоплазия.

Показания к ТАБ:

1. Все пальпируемые узлы ЩЖ более 1 см.
2. Все узлы ЩЖ более 1 см, случайно выявленные при УЗИ.

3. Все узлы ЩЖ менее 1 см, пальпируемые или выявленные случайно при УЗИ, при наличии подозрительных ультразвуковых признаков:

- гипоехогенный узел;
- узел с нечеткими контурами;
- узел с центральной гиперваскуляризацией;
- узел с наличием точечных гиперэхогенных включений (микрокальцинатов).

4. Все узлы ЩЖ при наличии анамнестических, клинических или лабораторных данных о высокой вероятности наличия РЩЖ.

Физикальные признаки, повышающие вероятность наличия РЩЖ:

- плотный узел ЩЖ;
- быстрорастущий узел ЩЖ (прогрессирующий рост узла в течение периода наблюдения (6-12 мес); внезапное увеличение размеров узла, вероятнее всего, связано с возможным кровоизлиянием в его паренхиму и не является подозрительным опухолевым признаком);
- узел ЩЖ, фиксированный к соседним анатомическим структурам;
- узел ЩЖ, сочетающийся с увеличением регионарных лимфоузлов;
- узел ЩЖ, сочетающийся с параличом голосовой складки;
- другие симптомы инвазивного роста опухоли в соседние анатомические структуры шеи (дисфагия, дисфония и т.д.).

При наличии одного из указанных признаков вероятность того, что узел является злокачественным, увеличивается в 7 раз. При выявлении у пациента двух и более из перечисленных признаков вероятность наличия РЩЖ достигает практически 100%.

Анамнестические данные, повышающие вероятность наличия РЩЖ:

- наличие в анамнезе облучения головы и шеи;
- семейный анамнез РЩЖ;
- наличие заболеваний, ассоциированных в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий 2 типа (нейрофиброматоз, феохромоцитомы, гиперпаратиреоз и т.д.);
- семейный аденоматозный полипоз ЖКТ и его подтипы (синдром Гарднера, синдром Туркота);
- комплекс Карни, болезнь Коудена.

В некоторых случаях к лабораторным признакам можно отнести повышенный базальный уровень кальцитонина крови (выше 100 пг/мл), что может являться одним из признаков, характерных для медуллярного РЩЖ.

Продолжение на стр. 38.

В.Э. Ванушко, д.м.н., ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ России,
В.В. Фадеев, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Узловой зоб

Продолжение. Начало на стр. 37.

Методика выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии. ТАБ предпочтительно проводить в амбулаторных условиях. Специальной подготовки больного не требуется. Пациента необходимо проинформировать о возможности получения неадекватного для цитологического исследования пунктата (неинформативный результат), а также о безопасности процедуры и отсутствии каких-либо значимых осложнений. Пациент находится в лежачем положении с валиком под плечами, что обеспечивает расслабление шейной мускулатуры. ТАБ выполняется под ультразвуковым контролем по так называемой методике free hand – без специальных насадок на датчик ультразвукового аппарата. Под ультразвуковым контролем игла вводится в узел, после чего осуществляется аспирация. Большинство авторов рекомендуют использовать иглы 22-23G и шприц 5-10 мл.

Около трети всех узловых образований имеют кистозный компонент, который образуется в результате некроза солидных участков. При микроскопии центрифугатов аспирированной из узлов жидкости, как правило, выясняется, что этот осадок содержит лишь небольшое количество фолликулярных клеток, непригодное для интерпретации результатов биопсии. Получить более адекватный клеточный материал возможно путем прицельного выполнения пункции солидных участков узлов, используя ультразвуковой контроль.

Полученный при ТАБ материал переносится на предметные стекла в виде однонаправленных мазков, для изготовления которых лучше использовать предметное стекло со шлифованным краем. Далее препарат фиксируется в зависимости от планируемого метода окрашивания.

Наиболее часто используется методика окраски по Папаниколу и по Маю-Грюнвальду-Гимзе. Окраска по Папаниколу позволяет более четко оценить особенности ядерного хроматина, в том числе внутриядерные цитоплазматические включения, характерные для папиллярного рака. Кроме того, эта окраска позволяет лучше охарактеризовать коллоид. Однако лимфоидные клетки лучше распознаются при окраске по Маю-Грюнвальду-Гимзе. Ряд авторов рекомендуют использовать окраску по diff-quick для срочной оценки адекватности полученного материала сразу после пункции. Если полученный материал непригоден для цитологического исследования, пункцию сразу же повторяют.

Интерпретация результатов ТАБ

В октябре 2007 г. в Национальном институте рака г. Бетесда (США) проводилась конференция, на которой в течение двух дней обсуждались вопросы интерпретации результатов ТАБ ЩЖ. Результатом кропотливого труда специалистов стала усовершенствованная классификационная схема интерпретации результатов ТАБ, состоящая из шести пунктов (NCI, 2008), целью которой является оценка риска злокачественности. С 2008 по 2009 год было опубликовано множество статей на данную тему, после чего был выпущен атлас с заключительной версией классификации, сопровождающейся определениями, диагностическими критериями, изображениями и пояснениями, который стал доступен в Европе и США уже в январе 2010 г.

Таким образом, последняя версия бетесдовской классификации состоит из шести категорий:

1. Доброкачественное образование. Данная категория имеет самый низкий риск злокачественности. Она включает хронический лимфоцитарный тиреоидит, гиперпластические (аденоматозные) и коллоидные узлы. Таким больным, как правило, рекомендуется динамическое наблюдение.

2. Фолликулярное поражение (атипия) неопределенного значения. Риск злокачественности такого образования составляет 5-10%. Эта категория весьма гетерогенна и включает случаи, когда достоверно утверждать доброкачественность образования

невозможно, так как присутствуют признаки клеточной или архитектурной атипии. Но в то же время эти признаки нельзя интерпретировать и как категории «фолликулярная неоплазия» или «подозрение на злокачественность». Этим пациентам рекомендуется повторное проведение ТАБ (так как зачастую причиной такого заключения может быть плохое качество препарата), а также сопоставление полученной цитологической картины с результатами клинического обследования и УЗИ.

3. Фолликулярная неоплазия (подозрение на фолликулярную неоплазию). Эта категория имеет умеренный риск злокачественности (20-30%) и включает непиллярную фолликулярную неоплазию и неоплазию из клеток Фортле, а также так называемую микрофолликулярную пролиферацию, дающую основание заподозрить фолликулярную неоплазию. Этим пациентам рекомендовано проводить гемитиреоидэктомию с последующим интраоперационным патоморфологическим исследованием удаленного материала.

4. Подозрение на рак. Риск злокачественности составляет 50-75%. Это заключение используется при возникновении предположения о наличии папиллярного РЩЖ, медулярного РЩЖ, а при обнаружении тотального некроза клеток – о наличии анапластического РЩЖ. При получении данного цитологического заключения рекомендуется проведение оперативного лечения.

5. Злокачественное образование.

6. Неинформативный материал, если препарат имеет недостатки в виде малого количества клеток, отсутствия фолликулярных клеток или плохой фиксации. Таким пациентам рекомендуется повторное проведение ТАБ.

Любой описательный ответ цитологического исследования пунктатов расценивается как неинформативный. В данном случае необходимо проконсультироваться цитологический материал у альтернативного морфолога или повторить ТАБ в специализированном отделении или учреждении.

По сводным литературным данным, чувствительность ТАБ составляет 65-98%, специфичность – 75-100%, положительная прогностическая ценность – 50-96%. Среднее число ложноположительных и ложноотрицательных заключений по отношению к РЩЖ составляет не более 5%.

Осложнения ТАБ

ТАБ не имеет каких-либо существенных осложнений. К ним можно отнести подкожные гематомы, кровоизлияния в области узла и сохраняющуюся некоторое время локальную болезненность. В редких случаях после аспирации кистозных образований могут развиваться острые воспалительные процессы.

Сцинтиграфия щитовидной железы

Показанием к выполнению сцинтиграфии является дифференциальный диагноз причины тиреотоксикоза. В типичных ситуациях у больных в эутиреозе сцинтиграфия ЩЖ не показана.

Лечение

В подавляющем большинстве случаев узловой коллоидный зоб без нарушения функции ЩЖ имеет небольшой размер, не представляющий угрозу компрессионной или косметической проблеме. Его патологическое значение для организма зачастую сомнительно. Особенно это касается мелких, случайно выявленных узлов. Таким образом, при выявлении узлового (многоузлового) коллоидного пролиферирующего зоба активное медикаментозное и тем более инвазивное вмешательство (операция, склеротерапия и т.д.) в большинстве случаев не показано. Динамическое наблюдение таких пациентов подразумевает периодическую (1 раз в 1-2 года) оценку функции ЩЖ и УЗИ.

Патологическое значение узлового коллоидного пролиферирующего зоба определяется:

- относительно невысоким риском значительного увеличения ЩЖ со сдавлением окружающих органов и/или формированием косметического дефекта;
- определенным риском развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза.

Исходя из патологического значения, можно выделить следующие показания к хирургическому лечению узлового коллоидного зоба:

- узловой коллоидный зоб с формированием функциональной автономии, проявляющейся тиреотоксикозом (как манифестным, так и субклиническим);
- узловой коллоидный зоб с объективными компрессионными признаками;
- узловой коллоидный зоб с косметическим дефектом.

Альтернативным методом лечения в таких случаях является терапия ¹³¹I, успешно применяемая в США и европейских странах. Также можно рассматривать применение различных минимально инвазивных вмешательств (чрескожное введение склерозантов, лазеродеструкция, диатермокоагуляция и пр.), которые должны быть направлены на ликвидацию основного патологического симптома, которым проявляет себя коллоидный узел, – тиреотоксикоза, компрессии соседних органов или косметического дефекта. При этом добиваться полной регрессии узла необязательно. Эффективность минимально инвазивных вмешательств необходимо оценивать по степени ликвидации этих патологических симптомов. Так как минимально инвазивное вмешательство является альтернативной максимально инвазивному, которым является традиционная операция, то и показания к применению этих методов должны быть аналогичными.

Лечение опухолей ЩЖ оперативное и не будет обсуждаться в рамках этой клинической лекции.

Оптимальный объем оперативного вмешательства

Определение оптимального объема оперативного вмешательства должно основываться на характере морфологических изменений ЩЖ. Морфологически при узловом коллоидном зобе процесс узлообразования не ограничивается каким-нибудь определенным участком ЩЖ. Помимо доминирующих узлов в перинодулярной тиреоидной ткани существуют так называемые зобные изменения, что и служит морфологической основой для появления новых коллоидных узлов.

Именно этот морфологический факт и объясняет высокую частоту рецидивов узлового коллоидного зоба после органосохраняющих операций и экономных резекций.

Любое органосохраняющее оперативное вмешательство при узловом коллоидном зобе с целью сохранить гормонпродуцирующую функцию ЩЖ должно быть расценено как симптоматическое, неизбежно ведущее к рецидиву.

Оптимальный объем оперативного вмешательства при узловом коллоидном зобе и двустороннем поражении обеих долей ЩЖ – тиреоидэктомия, при одностороннем поражении – гемитиреоидэктомия.

Рекомендуемый нами подход к хирургическому лечению узлового эутиреоидного зоба позволит не только снизить частоту рецидивов, но и значительно (на 80-90%) сократить количество неоправданных оперативных вмешательств и минимально инвазивных процедур, которые выполняются при этом заболевании.

Прогноз

Чаще всего узловой коллоидный эутиреоидный зоб, не являющийся опухолевым заболеванием, не имеет патологического и прогностического значения для пациента. Риск значительного увеличения ЩЖ с развитием компрессионного синдрома крайне низок. В регионах йодного дефицита прогноз может определяться относительно низким риском развития тиреотоксикоза вследствие формирования функциональной автономии ЩЖ. Прогноз при злокачественных опухолях ЩЖ определяется, как правило, их морфологической формой, возрастом пациента и стадией заболевания.