

**ПРАКТИКУЮЧОМУ ЕНДОКРИНОЛОГУ**

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ  
ДОБРОЯКІСНИХ ФОРМ ВУЗЛОВОГО ЗОБА\***

Паламарчук А. В., Власенко М. В.

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна  
palamardoc@rambler.ru*

За останні роки відмічається тенденція до збільшення числа захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). Вузловий нетоксичний зоб — поняття узагальнююче. Цей термін використовується до захворювань ЩЗ різної морфологічної будови. Для уточнення діагнозу потрібно проводити параклінічні дослідження на основі яких і буде вирішуватись тактика лікування. Правильний її вибір є однією з важливих для лікаря задач.

Вузловий зоб (клінічний термін) — збірне клінічне поняття, яке об'єднує всі утворення ЩЗ різної морфологічної будови, котрі можна виявити за допомогою пальпації та інструментальних методів дослідження (перш за все — ультразвукового дослідження (УЗД)). Клінічний діагноз «вузловий зоб» лише при УЗ-ознаках вузла: наявність капсули, вогнищеві зміни ехогенності розміром до 1 см, без капсули — розцінюють як фокальні зміни і не виносять як клінічний діагноз. Цим утворенням може бути: вузловий колоїдний проліферуючий зоб, пухлини ЩЗ (доброякісні й злоякісні), тиреої-

дити та рідинні утвори (кіста, гематома). Частка вузлового колоїдного проліферуючого зоба складає 60–75 % від усіх вузлових утворень в ЩЗ. Термін багатовузловий зоб використовується лише при виявленні в ЩЗ двох та більше об'ємних утворень.

Клінічно вузли ЩЗ виявляються досить часто, за результатами пальпаторного дослідження вони виявляються у 3–7 % населення. Поширеність клінічно прихованих тиреоїдних вузлів за результатами УЗД в загальній групі населення складає 20–76 %, що відповідає даним аутопсійних досліджень. Більше того, у пацієнтів з одним пальпованим вузлом при УЗД виявляються додаткові утворення в 20–48 % випадків. Вузли ЩЗ більш поширені у осіб похилого віку (у осіб старше 60 років виявляється у 50 %), висока поширеність в літньому віці дозволяє вузловий зоб розглядати як варіант норми (вікова інволюція ЩЗ), жінок (у 10 разів частіше), населення, що проживає в йододефіцитних регіонах і у тих, хто раніше піддавався радіаційному опроміненню [1–3].

\* Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 11.04.2017.

У переважній більшості випадків вузли ЩЗ не мають клінічних проявів. У 90 % це «випадкова» знахідка при УЗД. Частота раку в тиреоїдних утвореннях, які не пальпуються становить 5,4–7,7 %. Частота раку в тиреоїдних утвореннях, які пальпуються становить 5,0–6,5 % [2–4].

Сприяючим фактором розвитку колоїдного проліферуючого зоба є як первинна, так і вторинна екзогенна йодна недостатність (виникає при надлишку в ґрунті великої кількості мікроелементів, які перешкоджають йоду переходити у воду та засвоювати його рослинами (фтористий натрій, марганець, кобальт, залізо). Також у розвитку вузлуотворень ЩЗ велике значення мають ендогенні чинники: підвищена потреба у тиреоїдних гормонах під час статевого дозрівання, вагітності, клімаксу; знижена резорбція і порушення утилізації йоду при захворюваннях; підвищене виведення йоду під час статевого дозрівання, вагітності, при різних ендокринних порушеннях; лабільність регуляторних механізмів ЦНС (кори головного мозку та, зокрема, гіпоталамуса). До чинників виникнення вузлових форм зоба слід віднести також радіаційний вплив, одноманітне неповноцінне харчування, дефіцит у їжі білків, вітамінів, уживання продуктів, що містять струмогени, дефект ферментів, які приймають участь у синтезі і метаболізмі тиреоїдних гормонів, куріння тютюну, генетична схильність у жінок і людей похилого віку.

При йодній недостатності відбувається морфологічна перебудова залозистої тканини. Йод необхідний для утворення тиреоїдних гормонів. Низький рівень тиреоїдних гормонів у крові під впливом регулюючого механізму зворотного зв'язку між ЩЗ та гіпофізом призводить до занадто великої секреції ТТГ гіпофізом. Так як нестача йоду постійна, тиреотропна гіпофізарна стимуляція є стійкою і викликає не лише активацію функції залози, а й гіперплазію тиреоїдної паренхіми, яка і може призвести до розвитку пухлиноподібного утворення.

Хронічний йодний дефіцит, який призводить до зниження інтратиреоїдної концентрації йоду, є однією з причин розвитку вузлового колоїдного зоба. Також у патоген-

незі формування зоба важливу роль відіграє аутокринна продукція факторів росту і активація ангиогенезу, в результаті чого відбувається гіперплазія тиреоцитів. При цьому частина клітин, що мають високу проліферативну активність, через роки можуть перетворюватися в вузлове утворення, оточене власною капсулою. Процес вузлуотворення, як правило, не обмежується однією ділянкою ЩЗ або часток, внаслідок чого виникає багатовузловий зоб.

Часто хворі з вузловим зобом не мають ніяких скарг, а ті які є, як правило, носять неспецифічний характер. Іноді хворий помічає, що комір сорочки став вузьким, з'являється відчуття «клубка в горлі». Скарги на задишку, яка може посилюватися при повороті голови, дисфагію, відчуття тиску в області шиї — як правило, мають пацієнти з загрудинно розташованим вузловим зобом або з вузлами великих розмірів.

Скарги та самопочуття хворого з вузловим зобом залежать також від функціонального стану ЩЗ (тиреотоксикозу або гіпотиреозу).

Основними задачами ендокринолога при веденні пацієнтів з вузловим зобом є: виключити або підтвердити наявність злоякісної пухлини ЩЗ та визначити тактику ведення цього хворого (лікування/спостереження).

Лише поєднання клінічного обстеження з необхідними допоміжними методами здатне забезпечити високу надійність і водночас захистити від помилкових діагнозів.

При зборі анамнезу у пацієнтів з вузловим утворенням ЩЗ (як з доступними, так і не доступними для пальпації) потрібно враховувати таку інформацію: вік, сімейний анамнез захворювань ЩЗ або раку, попереднє опромінення голови чи шиї, швидкість збільшення утворення на шиї, дисфонія, дисфагія і задишка, симптоми гіпо- або гіпертиреозу, використання йодовмісних ліків або добавок, проживання в умовах природнього йодного дефіциту.

При фізикальному обстеженні обов'язково ретельно обстежити ЩЗ, шию та шийні лімфовузли. Необхідно визначити локалізацію, консистенцію і розмір вузла (вузлів);

чутливість або біль в області шиї; збільшення шийних лімфовузлів.

Клінічні особливості вузлів не дозволяють розрізнити злоякісні й доброякісні новоутворення. Але ознаками доброякісних вузлів ЩЗ можуть бути: тривалий перебіг без росту, проста кіста ЩЗ, гарячий вузол при скануванні, високі титри антитіл до ТПО, сімейний анамнез доброякісного зоба, випадки автоімунних захворювань в сім'ї, наявність симптомів гіпер- або гіпотиреозу.

До групи ризику по раку ЩЗ можуть входити наступні категорії пацієнтів з вузлом будь-якого розміру в ЩЗ: швидкий ріст вузла за короткий проміжок часу (на 50 % за 6 міс.), зміна консистенції і характеру поверхні вузла, обмежена рухливість ЩЗ, дитячий та юнацький вік (< 14 років), поява неприємних відчуттів в області залози (утруднення дихання, особливо вночі, поява болю), осиплість голосу, парез голосових зв'язок, пошкодження області шиї в дитинстві, проживання на радіаційно забруднених територіях, збільшення регіональних лімфатичних вузлів, симптом Горнера (міоз, птоз, енофтальм), мережа розширених вен на шиї та грудній клітці, сімейний анамнез раку ЩЗ або синдром МЕН, збільшення шийних лімфовузлів.

Лабораторно-інструментальне обстеження проводиться для отримання об'єктивних характеристик розмірів вузлового утворення, його структури, а також гормонотворючої функції ЩЗ, необхідних для вибору методу подальшого лікування та динамічного спостереження. Лабораторно-інструментальне обстеження є важливою частиною діагностичного пошуку, ефективність якого залежить від оптимального вибору методів і правильної інтерпретації отриманих результатів.

При вузлових утвореннях ЩЗ використовуються наступні лабораторно-інструментальні методи обстеження: ультразвукове дослідження, ТАБ з цитологічним і цитохімічним дослідженням, визначення ТТГ, в<sub>T<sub>4</sub></sub>, в<sub>T<sub>3</sub></sub>, кальцитоніну, АТ-ТПО, АТ-рТТГ (визначення АТ в діагностичному пошуку недоцільне), ларинготрахеоскопія, рентгенографія загрудинного простору з контра-

стуванням стравоходу, КТ, МРТ органів шиї і середостіння (за показами), сканування з I131, Tc-99-пертехнетатом, технетрилом (МІВІ — метоксіізобутилізонітрил) при підозрі на патологію прищитоподібних залоз, інтраопераційне дослідження (у разі операції).

**Ультразвукова діагностика.** Висока роздільна спроможність УЗД дозволяє виявити утворення в ЩЗ, розміри яких становлять декілька міліметрів у діаметрі. Вони не доступні пальпації із-за малих розмірів, або глибинно розташовані в тканині ЩЗ. Цінність УЗД полягає в можливості достовірно визначити кількість вузлів, їх локалізацію, розміри, а також ехобудову виявленого утворення: кістозну, щільну, змішану, швидкість кровотоку в ЩЗ, тканину навколо вузла [5]. Метод також цінний у плані спостереження за динамікою вузла.

Протокол УЗД повинен включати опис локалізації і розмірів утворення ЩЗ, лімфовузлів з урахуванням їх ультразвукових характеристик. Метод УЗД не може визначити морфологічну характеристику утворення, але може виявити непрямі ознаки того чи іншого захворювання, які допоможуть клініцисту проводити діагностичний пошук більш обґрунтовано [6, 7].

Для колоїдного вузла характерні наступні ознаки: виражена гіпоехогенність, наявність чіткої капсули, по периферії може визначатися гідрофільний хало-обідок (обідок низької ехогенності, шириною 1–2 мм, розташований навколо утворення), в той же час для аденокарциноми характерні нечіткі контури, щільна будова, зниженої ехогенності з наявністю мікрокальцинатів без акустичної тіні в утворенні і (або) відсутність чи нечіткість капсули, інтраваскулярний кровотік, переважання висоти вузла над шириною (вище/ніж/ширше). Часто визначаються збільшені регіональні лімфатичні вузли у вигляді гіпоехогенних утворень округлої або овальної форми.

При наявності підозрілих ультразвукових ознак необхідно оцінити рухливість голосових складок. При неможливості візуалізації голосових складок показана фібрларингоскопія.

Найважливішим діагностичним етапом УЗД є дослідження регіонарних лімфовузлів, при якому оцінюють наступні ознаки: розмір (необхідно оцінювати діаметр або передньозадний розмір, а не довжину, для всіх шийних лімфовузлів, крім II рівня, діаметр не більше 6 мм, для II рівня — не більше 7–8 мм), співвідношення довгої і короткої осі, наявність/відсутність воріт, кістозні зміни, точкові гіперехогенні включення (мікрокальцинати), характер васкуляризації (ворота або весь лімфовузол), підвищення ехогенності лімфовузла (схожість з нормальною тканиною ЩЗ). Найбільш специфічними ознаками, що дозволяє запідозрити метастатичне ураження лімфовузла, є мікрокальцинати, кістозний компонент, периферична васкуляризація, схожість тканини лімфовузла з тканиною ЩЗ; менш специфічними — збільшення розмірів, заокругленість контурів, відсутність воріт.

Ультразвукове дослідження не рекомендується як скринінговий метод дослідження населення в цілому, у пацієнтів

з нормальними даними пальпації ЩЗ і низьким клінічним ризиком тиреоїдного раку. Ультразвукове дослідження рекомендується проводити в наступних випадках: пацієнтам з ризиком тиреоїдної злоякісності, пацієнтам з пальпованими вузлами ЩЗ або багатовузловим зобом, пацієнтам з лімфаденопатією, підозрілою на злоякісність, наявність пухлини на шиї, підозра на пухлину ЩЗ [2, 8, 9].

У світовій клінічній практиці для ультразвукової класифікації вузлової патології ЩЗ і оцінки ризику злоякісності застосовується значна кількість спеціально розроблених класифікаційних систем і шкал [10]. На даний момент в клінічній практиці застосовуються кілька модифікацій TI-RADS: чилійська [11], українська [12, 13], корейська [14] і французька [15, 16]. Ці модифікації не мають принципових відмінностей і представляють єдину концепцію ультразвукової диференціальної діагностики вузлової патології ЩЗ у визначенні подальшої клінічної тактики.

**Класифікаційні типи вузлових утворень ЩЗ за даними УЗД (Тип по THIRADS) [12, 13]**

Категорія по THIRADS	Ультразвуковий тип вузла	Ризик злоякісності	Показання до ТАБ
THIRADS 1	Нормальна ЩЗ без вогнищевих змін	0 %	Немає
THIRADS 2	Доброякісні зміни: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Колоїдний вузол 1 типу (анехогенний з гіперехогенним включенням «хвіст комети», не васкуляризований);</li> <li>• Колоїдний вузол 2 типу (без капсули, змішаної структури, з чіткими контурами, з гіперехогенними включеннями, васкуляризований, «губчастий вузол»);</li> <li>• Псевдовузол Хашимото 1 типу (гіпер- чи ізоехогенний, частково інкапсульований з периферичною васкуляризацією, на фоні тиреоїдиту Хашимото);</li> <li>• Підгострий тиреоїдит;</li> <li>• Хвороба Грейвса.</li> </ul>	0 %	Спостереження, ТАБ не показана
THIRADS 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Колоїдний вузол 3 типу (гіпоехогенний, з чітким контуром, солідний чи змішаний з вираженою васкуляризацією, можливі кальцинати);</li> <li>• Колоїдний вузол 4 типу (без капсули, змішаної структури, з солідним компонентом, ізоехогенний, з нерівним контуром, васкуляризований, з гіперехогенними включеннями, є наявні збільшені шийні лімфовузли);</li> </ul>	0–10 %	Спостереження, ТАБ

Категорія по THIRADS	Ультразвуковий тип вузла	Ризик злоякісності	Показання до ТАБ
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Псевдовузол Хашимото 2 типу (гіпоехогенний, з нерівним контуром, частково інкапсульований з периферичною васкуляризацією, на фоні тиреоїдиту Хашимото);</li> <li>• Кістозний вузол (з капсулою, вираженим рідким компонентом, пристінковими солідними розростаннями, васкуляризований).</li> </ul>		
THIRADS 4a	Проміжно-підозрілі зміни — 1–3 підозрілих ознак з перерахованих: мікрокальцинати, нерівний/нечіткий контур, екстратиреоїдне поширення, диспропорція «вище-ніж-ширше», кальцинація з невеликим екструзивним компонентом в м'які тканини.	10–30 %	ТАБ
THIRADS 4b	Проміжно-підозрілі зміни — 4–5 підозрілих ознак з перелічених: мікрокальцинати, нерівний/нечіткий контур, екстратиреоїдне поширення, диспропорція «вище-ніж-ширше», кальцинація з невеликим екструзивним компонентом в м'які тканини.	90 %	ТАБ
THIRADS 5	Верифікований злоякісний вузол	100 %	

Американським коледжем радіології (ACR) запропонована система оцінки вузлів ЩЗ за даними ультразвукового дослідження (ACR TI-RADS). Вона ґрунтується на УЗ ознаках, пов'язаних зі структурою,

ехогенністю, формою, контурами, ехогенними включеннями; бали нараховуються за всі УЗ ознаки, додатково нараховуються бали за найбільш «підозрілі» ознаки [5, 17].

Категорія	Ознака	Бали
<b>Ехоструктура</b> (вибрати одне)	кістозна або цілком кістозна	0 балів
	губчаста	0 балів
	змішана солідно-кістозна	1 бал
	солідна або цілком солідна	2 бали
<b>Ехогенність</b> (вибрати одне)	анехогенна	0 балів
	гіпер- або ізоехогенна	1 бал
	гіпоехогенна	2 бали
	виражено гіпоехогенна	3 бали
<b>Форма</b> (вибрати одне)	«ширше ніж вище»	0 балів
	«вище ніж ширше»	3 бали
<b>Контур</b> (вибрати одне)	рівний	0 балів
	не визначається	0 балів
	нерівний або дольчастий	2 бали
	екстратиреоїдне поширення	3 бали
<b>Включення</b> (вибрати одне або більше)	відсутні або великі артефакти по типу «хвоста комети»	0 балів
	макрокальцинати	1 бал
	периферична кальцифікація	2 бали
	мікрокальцинати	3 бали

Рекомендації щодо ведення вузлів ЩЗ засновані на категорії вузла по системі

ACR TI-RADS і його максимальному діаметрі [5].

Категорія	Рекомендації з ведення
TR1 (0 балів). Доброякісні	Немає необхідності в ТАБ
TR2 (2 бали). Немає підозри на злоякісність	Немає необхідності в ТАБ
TR3 (3 бали). Вірогідно доброякісні зміни	ТАБ, якщо вузол $\geq 2.5$ см; спостереження, якщо $\geq 1.5$ см
TR4 (4–6 балів). Помірна підозра на злоякісність	ТАБ, якщо вузол $\geq 1.5$ см; спостереження, якщо $\geq 1$ см
TR5 (7 балів). Високий ризик злоякісності	ТАБ, якщо вузол $\geq 1$ см; спостереження, якщо $\geq 0.5$ см

**Радіоізотопне сканування** проводиться при вузловому зобі субклінічному або маніфестному тиреотоксикозі для диференціальної діагностики функціональної автономії і інших причин тиреотоксикозу. Воно не інформативно для первинної діагностики вузлового зоба (для виявлення вузлів і оцінки їх розмірів), а також для первинної діагностики РЩЗ. Не є конкуруючим з ТАПБ методом визначення ризику злоякісності вузла ЩЗ.

**Тонкоголкова пункційна** аспіраційна біопсія (ТПБ) вважається основним методом діагностики новоутворень ЩЗ [18]. Процедура проста, безпечна, порівняно дешева і може виконуватись в амбулаторних умовах. Дисемінація пухлини по ходу голки не спостерігається. Пункційній біопсії підлягають солідні і гіпоехогенні вузли більше 1 см в діаметрі; вузли будь-якого розміру з ознаками інвазивного росту через капсулу або при підозрі на шийні метастази; вузли будь-якого розміру при вказівках на опромінення голови і шиї в анамнезі, особливо в дитинстві; при наявності папілярного/медулярного раку ЩЗ або синдрому МЕН-2 у кровних родичів; після попередніх операцій з приводу тиреоїдного раку; при підвищеному рівні кальцитоніну крові; вузли менше 1 см при наявності ультразвукових ознак малігнізації [2]. Поєднання двох і більше критеріїв різко збільшує ймовірність раку в вузлі. Сцинтиграфічні гарячі вузли не вимагають проведення ТАБ. Кількість пунктатів з одного вузла має бу-

ти не менше трьох. При багатовузловому зобі проводити біопсію необхідно не самих великих вузлів, а вузлів з підозрілими УЗ характеристиками і «холодних» вузлів за даними сканування.

При наявності збільшених лімфовузлів необхідно пунктувати і підозрілий вузол ЩЗ, і лімфовузол.

При проведенні пункційної біопсії при вузловому зобі отримують, як правило, колоїд і тиреоцити. Співвідношення цих компонентів характеризує тип зоба: в тому випадку, якщо переважає колоїд, то це колоїдний зоб; при наявності великої кількості тиреоцитів — проліферуючий зоб. Результати ТАБ слід вважати діагностично інформативними, якщо наявні мінімум 6 груп добре збережених клітин тиреоїдного епітелію, мінімум з 10 клітин кожна.

**Варіанти результатів цитологічних висновків тиреоїдних вузлів (Bethesda System, 2009) [19–21]:**

**Клас 1.** Неінформативні (неадекватний або недостатній матеріал): зразки, що підготовлені з технічними помилками, або недостатня кількість фолікулярних клітин — ризик раку 1–4 %.

**Клас 2.** Доброякісні (або негативні до діагнозу раку): включають колоїдні чи гіперпластичні вузли, Хашимото або гранулематозний тиреоїдити, або кісти — ризик раку 0–3 %.

**Клас 3.** Атипія неясного значення або фолікулярне ураження неясного значення (AUS/FLUS): ризик раку 5–15 %.

**Сонографічні критерії для виконання ТАБ тиреоїдних вузлів  
(АТА, 2015) [3]**

Ступінь підозри	УЗД ознаки	Ризик раку	ТАБ доцільна при розмірі
Високий	Солідний гіпоехогенний вузол або солідно-гіпоехогенний компонент в частково-кістозному вузлі з однією чи більше ознаками: нечіткі краї, мікрокальцифікати, форма з висотою більше ширини, кальцифікований обідок з невеликим проникненням м'якотканинного компонента, ознаками екстратиреоїдної інвазії.	70–90 %	≥1 см
Проміжний	Гіпоехогенний солідний вузол з гладенькими рівними краями без мікро-кальцифікатів, ознак екстратиреоїдної інвазії або висоти, що більше ширини.	10–20 %	≥1 см
Низький	Ізоехогенний або гіперехогенний солідний вузол, або частково кістозний вузол з ексцентричною солідною ділянкою без мікрокальцифікатів, ознак екстратиреоїдної інвазії або висоти, що більше ширини.	5–10 %	≥1,5 см
Дуже низький	Губчастий або частково кістозний вузол без зазначених вище сонографічних ознак.	< 3 %	≥2 см
Доброякісний	Чиста кіста (без солідного компонента).	< 1 %	не потрібна

**Клас 4.** Фолікулярна неоплазія (пухлина) або підозра на фолікулярну неоплазію (Fn/SFn): ризик раку 15–30 % — всі зразки фолікулярної будови, в тому числі фолікулярні неоплазії, Гюртле-клітинні ураження, фолікулярний варіант папілярного раку.

**Клас 5.** Підозра на рак (SFM): ризик раку 60–75 % — зразки, які мають ознаки малігнізації, але не містять усіх діагностичних критеріїв раку.

**Клас 6.** Злоякісні: ризик раку 97–99 %.

Збільшення розмірів доброякісного вузлового утворення саме по собі в більшості випадків не є показанням до повторної ТАБ. ТАБ є методом первинної морфологічної діагностики, але не методом динамічного спостереження при цитологічних верифікованих доброякісних вузлових утвореннях ЩЗ. При отриманні доброякісного цитологічного висновку з вузла з явними підозрілими ультразвуковими ознаками ТАБ необхідно повторити в найближчий час. При кістозних анехогенних вузлах незалежно від розмірів ТАБ діагностичного значення не має, але може бути виконана з лікувальною метою евакуації рідини

і ліквідації косметичного дефекту або синдрому компресії оточуючих органів. При виявленні при УЗД змінених регіонарних лімфовузлів показана їх прицільна ТАБ, діагностична точність якої підвищується при дослідженні змиву з голки на тиреоглобулін або кальцитонін в залежності від передбачуваної морфологічної форми раку ЩЗ. Після пункції зміненого лімфовузла матеріал відправляється в лабораторію для визначення тиреоглобуліну або кальцитоніну. Голка промивається фізіологічним розчином. Для метастатичного ураження лімфовузлів характерна дуже висока концентрація цих гормонів в змиві з голки (звично більше 1000 нг/мл або пг/мл).

Молекулярні та імуногістохімічні маркери можуть поліпшити точність цитологічного діагнозу, однак вони не мають стабільної передбачуваної цінності стосовно злоякісності, їх використання ще досить дороге і обмежене спеціалізованими центрами.

Актуальним завданням є диференціювання безпечних вузлів ЩЗ від ракових пухлин, а в разі підтвердження діагнозу онкологічного захворювання — розрізнити безпечно, повільно зростаюче новоутво-

рення й агресивне із загрозою для життя. Вирішити ці завдання дозволяє генетичне дослідження цитологічного матеріалу. На ринку розвинених країн з'явилися набори для молекулярно-біологічних і генетичних досліджень утворень ЩЗ — панель найбільш частих мутацій, що призводять до раку ЩЗ (Mutational analysis panel), і класифікатор експресії генів (Gene expression classifier). Якщо спостерігаються дві та більше мутацій, то ризик розвитку агресивного раку вважають високим, що потребує застосування активної лікувальної тактики. Виявлення найбільш частих мутацій на практиці дозволяє зменшити вдвічі кількість невинуватих оперативних втручань на ЩЗ. У разі поєднання обох методів точність діагностики зростає [3].

Комп'ютерна томографія застосовується для оцінки синдрому компресії трахеї при наявності відповідних скарг. Рентгенографія органів шиї з контрастуванням стравоходу і МРТ є малоінформативними методами.

**Лабораторна діагностика захворювань ЩЗ.** Оцінка тиреоїдного статусу хворого з вузловими формами зоба є обов'язковою. Визначення концентрації тиреоїдних гормонів (вільного  $T_4$ , вільного  $T_3$ ) і тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) дозволяє виявити гіпо- і гіпертиреоз, що потребує призначення специфічного лікування. Визначення цих гормонів потрібне при проведенні консервативного лікування вузлового зоба препаратами тиреоїдних гормонів і з метою контролю адекватності терапії.

Тиреотоксикоз спостерігається при токсичній аденомі ЩЗ, дифузному токсичному зобі та багатовузловому токсичному зобі. Токсична аденома, за рідким виключенням, є доброякісною пухлиною. При дифузному токсичному зобі злоякісні новоутворення ЩЗ зустрічаються досить часто. Навпаки, при багатовузловому токсичному зобі злоякісні новоутворення виявляються дуже рідко. Слід пам'ятати про те, що у хворих похилого віку в 15–20 % випадків зустрічається багатовузловий токсичний зоб. Гіпертиреоз при багатовузловому токсич-

ному зобі обумовлений наявністю автономно функціонуючих (ТТГ-незалежних) вузлів, які продукують надлишкову кількість тиреоїдних гормонів.

Підвищення вмісту тиреоглобуліну в крові спостерігається при захворюваннях ЩЗ, які протікають із тиреотоксикозом. Підвищення вмісту тиреоглобуліну виявляють на протязі 2–3 тижнів після пункційної біопсії, а також на протязі 1–2 місяців після операції на ЩЗ. Концентрація тиреоглобуліну не є диференціальним маркером доброякісних і злоякісних пухлин. Тому визначення рівня тиреоглобуліну перед видаленням новоутворення ЩЗ не потрібне. В той же час рівень тиреоглобуліну є високоінформативним показником післяопераційного стану хворих з диференційованими формами раку (на долю таких раків приходиться до 90 % всіх злоякісних новоутворень ЩЗ); при прогресуванні захворювання після нерадикальної операції, рецидивах і метастазуванні, вміст тиреоглобуліну в крові підвищується. Тиреоглобулін визначається паралельно з АТ до ТГ.

Кальцитонін (КТ) є найважливішим маркером медулярного (С-клітинного) раку ЩЗ (МРЩЗ). Підвищений рівень КТ в сироватці дуже специфічно вказує на наявність МРЩЗ, а в разі проведеного лікування — на рецидив або метастазування. Дослідження кальцитоніну є обов'язковим при наявності сімейного анамнезу або підозрі на медулярний рак або синдром МЕН-2. На доклінічних стадіях пухлини базальний рівень КТ може не виходити за межі норми, то необхідно застосувати один із стимуляційних тестів:

- *пентагастриновий тест* — пентагастрин вводять внутрішньовенно з розрахунку 0,5 мкг/кг протягом 15 с; КТ визначають до та через 2 і 5 хв після введення;
- *кальцієвий тест* — після забору крові з вени для визначення рівня базального кальцитоніну пацієнту внутрішньовенно болюсно протягом 30 сек вводять глюконат кальцію з розрахунку 2,5 мг (0,27 мл 10 % розчину) на 1 кг маси тіла. При масі тіла пацієнта більше 70 кг вводять 20 мл роз-



чину. Стимульований рівень кальцитоніну визначається через 2 і 5 хв після введення розчину. Підвищення рівня як базального, так і стимульованого кальцитоніну понад 100 пг/мл вкрай підозріле щодо МРЩЗ, підвищення рівня стимульованого кальцитоніну менше 60 пг/мл слід розглядати як фізіологічну відповідь, підвищення рівня стимульованого кальцитоніну від 60 до 100 пг/мл потребує динамічного спостереження (проведення проби через 6–12 місяців), особливу увагу слід приділяти кратності підвищення рівня кальцитоніну під час стимуляційних тестів, при МРЩЗ вона сягає понад 3–4 рази.

Європейська тиреоїдологічна асоціація [22] рекомендує визначати кальцитонін усім пацієнтам з вузловим зобом. Рівень кальцитоніну має визначатися разом з ТТГ на першому діагностичному етапі до проведення пункційної біопсії за дотримання таких умов: дослідження кальцитоніну не повинно проводитися за відсутності вузлового зоба, дослідження кальцитоніну показане лише за наявності вузлів, визначених за даними УЗД, за незначного підвищення базального кальцитоніну (в діапазоні від 10 до 60 пг/мл) показане проведення стимуляційних проб, у кожному випадку слід виключити інші причини підвищення кальцитоніну.

Для діагностики автоімунних захворювань ЩЗ потрібно визначити рівні антитіл до тиреопероксидази і до рецептора ТТГ.

Пацієнтам з вузловим зобом показано динамічне спостереження або наступні види лікування: консервативне лікування (медикаментозне), радіоїодтерапія, малоінвазивні втручання (етанолова склеротерапія, лазеріндукована термотерапія та радіочастотна абляція вузлів ЩЗ), хірургічне втручання [3].

Враховуючи, що переважна більшість колоїдних проліферуючих вузлових утворень це непухлинні утворення без порушення функції ЩЗ, мають невеликий розмір, що не представляє загрозу компресії або косметичну проблему, їх патологічне значення для організму найчастіше сум-

нівно. Особливо це стосується мілких, випадково виявлених вузлів. Таким чином, при виявленні вузлового (багатовузлового) проліферуючого зоба активне медикаментозне і, тим більше, інвазивне втручання (операція, склеротерапія і т. д.) в більшості випадків не є обов'язковим.

Основна мета лікування попередити або затримати подальший ріст вузла (ростом вузла при УЗД у динаміці вважається збільшення його діаметру на 50 % від вихідного за 6 місяців).

Медикаментозне лікування виправдане при наявності колоїдного проліферуючого зоба невеликих розмірів не > 2 см, об'єм не > 2 см<sup>2</sup> у осіб молодого віку. Для цього використовуються препарати L-тироксину (подавляють гіпертрофію), препарати йодиду калію (подавляють гіперплазію), препарати селену (у разі супутнього автоімунного тиреоїдиту) [23].

Рутинне лікування лівотироксином пацієнтів з вузловою патологією ЩЗ не рекомендується. Лікування препаратами тиреоїдних гормонів показано хворим молодого віку з маленькими вузлами та пацієнтам з вузловим зобом без ознак функціональної автономії, при підвищенні рівня ТТГ > 2–2,5 мкОд/мл при солітарних колоїдних вузлах паренхіматозного типу будови, розмірами до 2 см в діаметрі, що поєднуються з дифузним збільшенням ЩЗ і/або наявністю в тканинах залози зобних змін, встановлених при УЗД. Основним ефектом терапії вузлового колоїдного зоба L-тироксином в дозах, що дозволяють утримувати ТТГ на нижній межі норми (0,3–0,5 мкОд/мл), є зменшення об'єму ЩЗ, стабілізація розмірів вузлових утворів і запобігання формування нових вузлів. Ефективність лікування вузлового зоба тиреоїдними гормонами є відносною за ефективністю (стабілізація або деяка регресія розмірів) та невисокою за частотою (30–40 %).

Призначення препаратів тиреоїдних гормонів при вузловому колоїдному зобі не показано при тривало існуючих вузлових/багатовузлових зобах, при наявності вираженого кістозного компоненту у вузловому утворі, при рівні ТТГ < 2 мкОд/мл, якщо розмір одного з утворів 2 см і більше.

Абсолютними протипоказаннями до призначення L-тироксину хворим на вузловий зоб є ІХС з тяжкими порушеннями ритму серця, миготлива аритмія, політопна або часта екстрасистолія, стенокардія напруги 3–4-го функціонального класу, нестабільна стенокардія, виражена недостатність кровообігу, розпочинаючи з ІІБ ст.), жінки в постменопаузі і чоловіки старші 60 років, остеопороз або системні захворювання, ендокринологічні (базальний рівень ТТГ <0,5 мкОд/мл; ознаки підвищеної функціональної активності тиреоцитів при цитологічному дослідженні пунктату; гарячі вузли при скануванні).

Якщо на тлі прийому тироксину вузол зменшився в розмірі (за 4–8 місяців лікування), то терапія продовжується до 12 міс. Після цього L-тироксин відміняється і призначаються препарати йоду. Якщо вузол не змінює своїх розмірів (вузли не завжди є нечутливими до тироксину, так як препарат може блокувати їх подальший ріст), лікування триває 12 місяців. Після цього тироксин відміняється і призначаються препарати йоду.

Лікування вузлового зоба можна здійснювати з допомогою монотерапії препаратами йодиду калію, причому використовуються лише профілактичні дозування (до 200 мкг/добу).

Препарати йоду в лікуванні вузлового зоба доцільно використовувати пожиттєво, так як вони впливають на всі фактори, які відповідають за активацію кліткової проліферації.

З особливою обережністю препарати йоду призначаються пацієнтам після 45 років. Якщо така терапія і планується, попередньо обов'язково проведення сцинтиграфії ЩЗ, для виключення функціональної автономії вузлового утворення. Враховуючи велику вірогідність наявності функціональної автономії при багатовузловому зобі (більшу, ніж при солітарному утворенні) препарати йоду слід призначати з особливою обережністю.

При лікуванні вузлового зоба до 1 см перевага надається терапії фізіологічними дозами йодиду калію до 12 місяців, з контролем УЗД.

Радіоактивний йод в лікуванні вузлового зоба показаний в лікуванні токсичної аденоми, багатовузлового токсичного зоба після досягнення еутиреозу.

Малоінвазивні втручання можуть бути використані як метод вибору, коли операція пов'язана з високим ступенем ризику по супутнім захворюванням, і як альтернатива операції при вузловому колоїдному зобі з косметичним дефектом.

**Черезшкірна склеротерапія етанолом** під контролем ехографії (є ефективним методом лікування доброякісних переважно кістозних і змішаних (кістозно-тканинних) вузлів ЩЗ з домінуючим кістозним компонентом. Суть методу досить проста — під контролем УЗД в тканину вузла ЩЗ вводиться тонка голка. Якщо вузол містить в собі рідину (так звані кістозні вузли), то вона викачується, а потім у вузол вводиться 95 %-ний етиловий спирт. Введення цієї речовини в вузол ЩЗ викликає загибель клітин вузла. Загиблі клітини з часом заміщуються рубцем, а сам вузол зменшується в розмірах.

**Лазерна абляція** може бути методом вибору для лікування тиреоїдних вузлів, що супроводжуються симптомами здавлення або з косметичних міркувань у пацієнтів, які відмовляються від хірургічного лікування або знаходяться в групі хірургічного ризику. Суть методу полягає у введенні в тканину вузла ЩЗ під контролем УЗД кварцового світловода, по якому в вузол подається лазерне випромінювання. Під впливом світлової енергії, переданої лазером, відбувається розігрів вузла і загибель його клітин. Загиблі клітини в подальшому заміщаються рубцевою тканиною.

**Радіочастотна абляція вузлів ЩЗ.** Під поверхневим внутрішньовенним наркозом у вузол ЩЗ вводиться голка для деструкції, з якої в тканину вузла висуюються провідники, забезпечені температурними датчиками. За допомогою радіочастотного генератора на провідниках створюється електромагнітне поле з високою частотою коливань, яке призводить

до виникнення коливань іонів у клітинах вузла та їх розігріву. Протягом 2 хвилин тканина вузла нагрівається до температури в 105 градусів, що викликає закипання внутрішньоклітинної рідини і незворотного пошкодження клітин вузла. Після закінчення процедури провідники складаються в голку, а сама голка витягується. На шкірі після закінчення процедури залишається практично непомітна крапка.

**Показаннями до оперативного лікування** у пацієнтів з вузловим зобом є: цитологічно підтверджені карциноми, новоутворення, підозрілі щодо злоякісного характеру, випадки складної цитоморфологічної діагностики (фолікулярні і В-клітинні пухлини — частота злоякісності в цій групі досягає 20–30 %), локальний компресійний синдром органів ший великими доброякісними новоутвореннями, загрудинне розміщення вузлів, тиреотоксикоз при вузловому і багатовузловому зобі великого розміру, косметичні причини.

Оптимальний обсяг оперативного втручання при вузловому колоїдному зобі і двосторонньому ураженні ЩЗ — тиреоїдектомія, при односторонньому ураженні — гемітиреоїдектомія. Будь-яке органозберігаюче втручання при вузловому колоїдному зобі з метою зберегти гормонопродукуючу функцію ЩЗ, повинно бути розцінено як симптоматичне, яке неминуче веде до рецидиву.

**Ведення хворих після оперативного лікування на ЩЗ.** Після тотальної тиреоїдектомії для компенсації гіпотиреозу призначається L-тироксин в дозі 1,6–1,8 мкг/кг маси тіла. Замісна доза L-тироксину призначається повна відразу після операції з контролем в подальшому цільового рівня

ТТГ у молодих 1–2 мкОд/мл, у осіб похилого віку 3–4 мкОд/мл. Після гемітиреоїдектомії призначаються препарати калію йодиду 200 мкг/добу з L-тироксином в дозі 0,5–0,7 мкг/кг маси тіла, цільовий рівень ТТГ 1–2 мкОд/мл. Через 2–3 міс. контроль ТТГ і АТ-ТПО. При підвищенні рівня АТ-ТПО прийом L-тироксину продовжують. При відсутності підвищення рівня АТ-ТПО і рівні ТТГ 0,5–1 мкОд/мл дозу L-тироксину поступово зменшують до спроби відміни.

Після оперативного лікування на ЩЗ необхідно визначати рівень кальцію в крові кожних 7 днів (перший місяць), в подальшому 1 раз в 1, 3, 6 місяців. При повному відновленні рівня кальцію його вміст в крові визначають 1 раз в рік. Якщо гіпокальціємія більше 2 тижнів — визначення рівня паратгормону (концентрація на нижній межі норми або нижче норми — висока вірогідність тривалої гіпокальціємії). При гіпокальціємії протягом першого місяця призначають лише препарати кальцію, препарати вітаміну D3 лише через 3–4 тижні або при важкій гіпокальціємії (застосування на ранніх етапах уповільнює регенерацію/відновлення паращитовидних залоз)

У пацієнтів з доброякісними утвореннями за результатами ТАБ (ТАБ не є методом динамічного спостереження доброякісних утворень ЩЗ) динамічне спостереження полягає в періодичному 1 раз в 1–2 роки УЗД ЩЗ і визначенні рівня ТТГ крові. У пацієнтів з утвореннями ЩЗ менше 1 см з підозрілими ультразвуковими ознаками (які не входять в групу ризику розвитку агресивних форм РЩЗ) динамічне спостереження полягає в періодичному УЗД ЩЗ 1 раз в 6–12 міс. При збільшенні утворення більше 1 см або появи симптомів агресивності РЩЗ показана ТАПБ.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. *Thyroid* 2015;25: 716-759.
- Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. *Endocr Pract* 2010;16: 468-475.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015, available at: <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/thy.2015.0020>.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. *Clin Endocrinol* 2014;81(1): 1-122.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. *J Am Coll Radiol* 2017;14(5): 587-595.
- Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. *Radiology* 2005;237: 794-800.

7. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid* 2006; 16(2): 1-33.
8. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6): 787-803.
9. Park YJ, Kim JA, Son EJ, et al. *Yonsei Med J* 2014;55: 339-344.
10. Karachencev JuI, Korchagin EP, Gojdenko NI, et al. *Zhurn NAMN Ukraïny* 2015;3-4: 389-393.
11. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5): 1748-1751.
12. Zubov AD, Chyrkov JuJe, Cherednychenko SY, Gubanov DM. *Promeneva Diagnostyka, Promeneva Terapija* 2010; 3: 33-38.
13. Zubov AD, Senchenko OV. *Kubanskij Nauch Med Vestn* 2016;5(160):61-67.
14. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. *Radiology* 2011;26: 892-899.
15. Russ G, Royer B, Bigorgne C, et al. *Eur J Endocrinol* 2013;168: 649-655.
16. Wémeaua JL, Sadoul JL, d'Herbomez M, et al. *Ann d'Endocrinol* 2011;72: 251-281.
17. Russ G, Bigorgne C, Royer B, et al. *J Radiol* 2011; 23792 (7-8): 701-713.
18. Matjashhuk SI, Najda JuN, Shelkovej EA. *Liky Ukraïny* 2011; 6: 61-70.
19. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. *Acta Cytol* 2012;56: 333-339.
20. Cibas ES, Ali SZ. *Thyroid* 2009;19: 1159-1165.
21. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, et al. *Thyroid* 2009;19: 1215-1223.
22. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. *Eur Thyroid J* 2013;2: 147-159.
23. Kiseleva IA, Kaminskij AV. *Mezhdunar Jendokrinol Zhurn* 2015;2(66): 117-121.

### ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНИХ ФОРМ ВУЗЛОВОГО ЗОБА

Паламарчук А. В., Власенко М. В.

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна  
palamardoc@rambler.ru*

У лекції наведені дані про сучасні підходи до діагностики та лікування доброякісних форм вузлового зоба на основі останніх міжнародних рекомендацій.

Ключові слова: вузлової зоб, лікування.

### ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ФОРМ УЗЛОВОГО ЗОБА

Паламарчук А. В., Власенко М. В.

*Вінницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова, Вінниця, Україна  
palamardoc@rambler.ru*

В лекции приведены данные о современных подходах к диагностике и лечению доброкачественных форм узлового зоба на основе последних международных рекомендаций.

Ключевые слова: узловой зоб, лечение.

### DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BENIGN FORMS OF NODULAR GOITER

A. V. Palamarchuk, M. V. Vlasenko

*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine  
palamardoc@rambler.ru*

The lecture presents data on new approaches to diagnosis and treatment of benign nodular goiter forms based on the latest international recommendations.

Key words: treatment, nodular goiter.