

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ ОЧАГОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.Т. Мартиросян, Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, Е.К. Егорычева

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Clinical and Morphological Features of Non-palpable Focal Thyroid Lesions

I.P. Martirosyan, E.A. Troshina, N.V. Masurina, E.K. Egoricheva

Endocrinological Research Center of Russia, Moscow

Введение

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) весьма распространены и зачастую представляют большую клиническую проблему. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов узловой зоб — это собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования ЩЖ (1 см и более), выявляемые с помощью пальпации и визуализирующих инструментальных методов диагностики (чаще всего, ультразвукового исследования (УЗИ) [43]. Однако при использовании современных аппаратов для УЗИ в ткани этого органа можно обнаружить мельчайшие очаговые изменения. В такой ситуации стало выявляться все большее количество пациентов с небольшими (менее 1 см) узловыми образованиями. Именно поэтому в практику эндокринологов вошло понятие “непальпируемые узлы ЩЖ”. Распространенность пальпируемых узлов в популяции составляет 4–7% (Welker M.J., Orlov D.). Однако с широким внедрением УЗИ ЩЖ распространенность случайно обнаруживаемых узлов увеличилась до 67% [3, 33]. Дополнительные узлы при УЗИ выявляются примерно у трети пациентов с пальпируемыми узлами ЩЖ [29].

Клинически значимыми считаются узлы ЩЖ диаметром 1 см и более. Это обусловлено как тем, что отдельные крупные фолликулы ЩЖ могут в норме достигать в диаметре 0,5 см, так и тем, что образования размером менее 10 мм обычно не пальпируются. Непальпируемые образования представляют собой гетерогенную группу. Они могут быть множественными, солитарными и значительно варьировать по размеру. Так, недоступными пальпации могут оказаться и достаточно крупные узлы (более 1,5 см), расположенные в глубине доли [51]. Обнару-

жение же фокальных изменений ведет к возникновению многих проблем. С одной стороны, перед врачом, обнаружившим его, встает вопрос: что же с ним делать и нужно ли предпринимать активные меры? С другой стороны, тотальная канцерофобия и убежденность многих в том, что любой “узел” в организме человека является ни чем иным, как раком, — значительно сказывается на психологическом состоянии пациентов.

Эпидемиология

Во Фрамингемском исследовании было обследовано 5127 лиц, из них у 218 (4,2%) при пальпации был диагностирован узловой зоб — (у 6,4% женщин и у 1,5% у мужчин) [32]. В исследовании 2749 человек в Северной Англии узловые образования были выявлены у 3,2% (у 0,8% мужчин и 5,3% женщин) [31]. При дефиците йода распространенность узлового зоба у взрослых достигает 16%, причем имеет непосредственную связь с возрастом и полом [Lind P. et al., 1998, Vitti P. et al., 1998]. В регионах с умеренным йодным дефицитом узловые образования встречаются не менее чем у одной трети женщин в возрасте старше 30 лет [49].

При использовании УЗИ выявляемость узловых образований увеличивается в 5–10 раз, что сопоставимо с данными аутопсий [2]. В этом плане имеют значение и технические характеристики ультразвукового аппарата. Так, по данным Brander et al., при использовании аппаратов с разрешающей способностью 7,5 МГц очаговые изменения ЩЖ были обнаружены у 27% женщин и 15% мужчин [2]. В большом Калифорнийском исследовании при использовании аппаратов с разрешающей способностью 10 МГц очаговые изменения обнаружены в 67% случаев (у 72% женщин и 41% мужчин) [5]. В табли-

Таблица 1. Распространенность узлов ЩЖ, случайно выявленных при УЗИ шеи

Автор	Годы	Частота датчика	Цель исследования	Распространенность, %
T.T. Horlocker et al. (США)	1981–84	10	Гиперпаратиреоз	46
D.D. Stark et al. (США)	1981–82	10	Гиперпаратиреоз	40
B.A. Corrol (США)	1981	7,5	УЗИ сонных артерий	13
S. Ezzard et al. (США)	1993	10	Проспективное	67
A. Bander et al. (Финляндия)	1989–85	7,5	Проспективное	27
J. Woestyn et al. (Бельгия)	1984–85	5,5	Проспективное	19
Timomori et al. (Бразилия)	1995	7,5	Проспективное	17

це 1 представлены данные некоторых популяционных исследований распространенности узловых образований ЩЖ [28].

Все исследователи отмечают большую распространенность тиреоидной патологии среди женщин. Так, в эпидемиологическом исследовании, проведенном на севере Италии (регион легкого йодного дефицита), в которое было включено 482 человека (256 женщин и 226 мужчин), узловые образования ЩЖ по данным УЗИ были выявлены в 5,6% случаев, диффузный зоб – в 3,7% случаев. Узловые изменения чаще встречались среди женщин в возрасте старше 35 лет [30]. В Дании *Knudsen et al.* в регионе легкого йодного дефицита распространенность диффузного зоба у женщин составила 13,1%, у мужчин – 6,2%. Многоузловой зоб был выявлен у 23%, а одиночные узлы – у 2,4% обследованных [15]. При ретроспективном исследовании 1475 пациентов в Сеуле распространенность случайно выявленных очаговых изменений составила 13,4% [13]. В работе *Furlanetto et al.* было проведено УЗИ ЩЖ 207 женщинам старше 40 лет. Узловые образования выявлены у 73 женщин (35,3%), из них у 38 узлы были менее 1 см, причем их распространенность увеличивалась с возрастом [8]. Аналогичное исследование было проведено *A. Brander et al.* на севере Финляндии в йодообеспеченном регионе: узловые изменения ЩЖ выявлены у 31 из 101 обследованных женщин 49–58 лет (солитарные узлы у 17 пациенток (47,2%), многоузловой зоб – у 14 (38,9%)) [1]. Следует отметить, что в приведенных выше работах в первую очередь отражена распространенность узловых изменений ЩЖ более 1 см.

В литературе имеется не так много данных о распространенности образований ЩЖ менее 1 см, поскольку проведение скринингового УЗИ ЩЖ большинством авторов считается нецелесообразным. *A. Brander et al.* обследовали 253 человека (130 женщин и 123 мужчины), проживающих в регионе с нормальным потреблением йода. Изменение структуры ЩЖ было выявлен у 69 пациентов (27,3%). При этом среди 68 узлов 48 (70%) были менее 1 см. Анэхогенные изменения 1–5 мм были обнаружены у 28 пациентов [2]. В Германии, по данным *C. Reiners et al.*, распространенность узлового зоба и фокальных изменений ткани ЩЖ более 5 мм в диаметре обнаружена в 23,1% случаев. Распространенность очаговых изменений в возрасте 46–65 лет составила 33%, что в 3 раза превышало таковую в возрасте 18–30 лет (9,6%) [25]. В городе Киль (Германия) при УЗИ ЩЖ фокальные изменения (жидкостные, узловые) обнаружены у 21% из 450 обследованных пациентов [27]. Для оценки распространенности непальпируемых образований менее 1 см в Пермской области было проведено массовое УЗИ ЩЖ 2705 жителей (в возрасте от 3 до 84 лет). У 522 (19,3%) были выявлены очаговые изменения, из них в 45,3% они были множественными, в 32,4% случаев сочетались с узловыми изменениями более 1 см [48]. В.С. Паршин объединил результаты скринингового УЗИ 5995 человек в возрасте от 4 до 70 лет: распространенность узловых образований ЩЖ, независимо от возраста, составила до 1 см – 59,4%, 1–2 см – 27,4%, 2–3 см – 7 %, свыше 3 см – 6,2%. В таблице 2 представлена распространенность образований в зависимости от возраста [46].

Таблица 2. Распространенность очаговых образований в зависимости от возраста [46]

Возраст, лет	0–9	10–14	15–19	20–29	30–39	40–49
<1 см	94,7	91	84,4	74,4	64,6	55,4
1,1–2 см	5,3	7,1	12,2	19,1	25,6	30,6
2,1–3 см	–	1,6	2,4	3,4	6	8,3
>3 см	–	0,3	1	3	3,7	5,7

Распространенность непальпируемых узлов ЩЖ по данным аутопсии составляет от 30 до 60% [28]. По данным *Feld S.* (1996), аутопсийные эпидемиологические исследования выявляют узлы ЩЖ у 30% женщин и 10% мужчин. О.В. Зайратьянц и соавт. было проведено аутопсийное исследование (629 случаев) в Москве (регион с легким йодным дефицитом), распространенность узлового зоба (узлы более 1 см) составила в среднем 12%, причем у женщин он обнаруживался в 1,5 раза чаще, чем у мужчин. Диффузный зоб диагностирован в 16% наблюдений, очаговые изменения диаметром 0,1–0,9 см в 16% (у мужчин – в 12%, у женщин – в 19%). Всего из общего числа выявленных в ЩЖ узлов (377) диаметром менее 1 см было 68%, 1–2 см – 28% и более 2 см – 4%. Полученные данные подтверждают высокую распространенность зубных изменений ЩЖ среди лиц, проживающих в регионе легкого йодного дефицита [41]. В период с 1991-го по 2003 г. проведено аутопсийное исследование 6950 лиц в Средне-Уральском регионе России. Распространенность узлового коллоидного зоба составила у мужчин 10 случаев (18,9%), у женщин 38 (26%). Чаще речь шла об узлах до 1 см в диаметре (67%) [42]. Еще одно исследование свидетельствует о значительной распространенности фокальных (зубных) изменений: при гистологическом изучении послеоперационного материала по поводу многоузлового зоба в 55% случаев наблюдались очаговые зубные изменения, нередко с тенденцией к узлообразованию [37]. Это имеет большое клиническое значение, поскольку именно этим объясняется высокая распространенность послеоперационных рецидивов узлового зоба (до 80%) после хирургического удаления узлового образования.

Этиология и патогенез

Несмотря на многообразие факторов, способствующих развитию узловых образований, ведущим, а точнее, инициирующим, вероятно, является дефицит поступления йода в организм. В условиях йодного дефицита ЩЖ находится под влиянием хронической гиперстимуляции ТТГ, с одной стороны, а с другой – под воздействием аутокринных ростовых факторов вследствие снижения интратиреоидного пула йода. В результате этих процессов развивается гипертрофия и гиперплазия тиреоцитов. Судя по всему, на начальных этапах доминирует гипертрофия ЩЖ, которая преимущественно обуславливает диффузное увеличение всего органа. Гипертрофические процессы в ЩЖ преимущественно обусловлены ТТГ-зависимыми механизмами. Гиперплазию тиреоцитов отличает как большее по сравнению с гипертрофией клиническое значение, так

и более неблагоприятные последствия. Скорее всего, оба механизма играют свою роль в образовании йододефицитного зоба. Выраженный дефицит йода, по-видимому, приводит к повышению ТТГ, умеренный – в большей степени к активации аутокринных механизмов [38, 39, 49].

В настоящее время преобладает концепция, в соответствии с которой основной причиной гиперпластических изменений в тиреоцитах является усиленная продукция аутокринных ростовых факторов (АРФ) [39]. Ведущая роль здесь отводится инсулиноподобному ростовому фактору 1-го типа (ИРФ-1), эпидермальному ростовому фактору (ЭРФ) и фактору роста фибробластов (ФРФ). Основным физиологическим блокатором продукции АРФ является йод, связанный с непредельными жирными кислотами (йодлактоны). В экспериментальных работах было показано, что аутокринная продукция тиреоцитами ИРФ-1 может быть полностью блокирована йодом, а также что йод, как *in vivo*, так и *in vitro*, ингибирует пролиферацию клеток ЩЖ. [50]. В результате развивается гиперплазия эпителиального компонента ЩЖ: сначала с высоким содержанием фолликулярного эпителия и малым количеством коллоида (паренхиматозный зоб), затем с атрофией эпителия в уже сформированных фолликулах с обильным, избыточным количеством коллоида (коллоидный зоб). Отмеченная выше гиперплазия фолликулярного эпителия, с которой, по существу, начинается развитие узлового зоба, характеризуется появлением большого количества эпителиальных структур, иначе функционирующих [51]. Постоянное обеспечение организма тиреоидными гормонами в условиях йодного дефицита происходит ценой хронической гиперстимуляции ЩЖ. Последняя запускает цепь последовательных процессов в тиреоцитах, итогом которых может стать формирование функциональной автономии ЩЖ.

Необходимо отметить, что этиология узлового и многоузлового эутиреоидного пролиферирующего зоба не исчерпывается одним только йодным дефицитом, поскольку его распространенность достаточно высока и в популяциях с нормальным и даже избыточным потреблением йода [16]. Тем не менее следует отметить, что при нормальном потреблении йода, как правило, не происходит дальнейшее прогрессирование процесса в соответствии с описываемыми этапами патоморфоза, и в регионах с нормальным потреблением йода ФА ЩЖ, клинически проявляющаяся многоузловым токсическим зобом, практически не встречается. Таким образом, нормальное потребление йода не может полностью предотвратить развитие локальных гиперпластических процессов в ЩЖ, но оно в состоянии приостановить дальней-

шее прогрессирование процесса с формированием соматических мутаций тиреоцитов и ФА [49].

Диагностика

Очаговые изменения диаметром менее 1 см чаще всего являются случайной находкой при УЗИ ЩЖ [9, 26, 34]. Высокая разрешающая способность ультразвукового сканирования позволяет распознавать непальпируемые очаговые изменения ткани ЩЖ (или так называемые фокальные изменения) небольших размеров (минимальный размер выявляемых при эхографии солидных образований — 3 мм, жидкостных — до 2 мм в диаметре). Очаговые зобные изменения с накоплением коллоида представляют собой зоны неправильной формы с четкими, неровными контурами диаметром от 0,2 до 1,0 см. При цветной доплерографии кровотока не определяется [35]. В настоящее время нет единой точки зрения в отношении терминологии узловых или очаговых изменений менее 1 см. Традиционно под узлом понимают образование в ЩЖ любого размера, имеющее капсулу и определяемое пальпаторно и/или с помощью визуализирующих методов. Как правило, в клинической практике это понятие применимо к образованиям 1 см и более [36, 40]. Так, у отечественных авторов при определении узловых образований менее 1 см распространены термины “фокальные” или “зобные изменения”, поскольку коллоидный зоб может иметь макрофолликулярное строение. В зарубежной литературе чаще встречается термин “непальпируемые изменения” менее 1–1,5 см [6, 7, 16, 20, 24, 28, 36]. Brander очаговые изменения размерами от 1 до 5 мм рассматривает как макрофолликулы, очаговые изменения (анэхогенные или иной структуры) размерами от 5 мм до 10 мм — как фокальные изменения [2].

С помощью УЗИ невозможно определить морфологические характеристики исследуемого образования ЩЖ, но можно выявить косвенные признаки той или иной патологии. Чувствительность этого метода составляет 74–75%, специфичность — 61–83% [35, 36]. Большинство авторов сходятся во мнении, что основными признаками, позволяющими заподозрить злокачественную природу новообразований ЩЖ, являются: нечеткость границ и неровность контуров (47–77,4%), пониженная эхогенность (60–87%), наличие микрокальцинатов (18–95%) [14, 22, 28, 35, 36, 44]. Следует заметить, что вероятность наличия в опухоли тех или иных изменений внутренней структуры возрастает по мере увеличения ее размеров.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАПБ) ЩЖ является методом прямой морфологической (цитологической) диагностики структурных

изменений в ЩЖ. ТАПБ ЩЖ позволяет установить точный морфологический диагноз в 70–85% случаев узлового зоба [35, 40, 51]. В эти 70–85% попадает подавляющее большинство опухолевых и неопухолевых узловых образований ЩЖ. Основным показанием для проведения ТАПБ является узловой зоб. В первую очередь это относится к пальпируемым узлам или узлам размерами более 1 см. Использование ультразвукового контроля потенциально позволяет проводить ТАПБ узловых образований диаметром всего несколько миллиметров. Тем не менее экономическая эффективность проведения ТАПБ в этих случаях оказывается крайне низкой, что диктует необходимость ее проведения лишь в случае подозрения на рак ЩЖ по клиническим или анамнестическим данным (радиоактивное облучение в прошлом, семейный анамнез рака ЩЖ, подозрение на медулярный рак ЩЖ и т. д.) [5, 6, 12]. Одной из проблем, которая лимитирует диагностическую ценность ТАПБ, является аспирация недостаточного числа клеток. Это становится актуальным в случае узлов небольшого размера. При правильной методике ТАПБ дает ложноотрицательные результаты не более чем в 5–10% случаев, а ложноположительные примерно в 1–5% случаев. Так, получение информативного аспирата наблюдалось в 64% случаях при образованиях 7 мм и увеличивалось до 86,7% при средних размерах 1,1 см [4, 36]. В исследовании, проведенном L. Leenhardt et al., представлены сходные результаты: в узлах до 1 см информативный аспират получен в 64–77%, в узлах 10–15 мм — в 73–86%, более 15 мм — до 91%. В целом при пункции 450 узлов (средний диаметр — 1,33 см) информативный аспират был получен в 81%, неинформативный — в 19%. Чувствительность, специфичность, ложноположительные и ложноотрицательные результаты составили 94, 63, 40 и 98% соответственно [18]. По данным S.C. Kim et al., чувствительность, специфичность, ложноположительные и ложноотрицательные результаты и точность для узлов менее 1 см составила 96,9, 93,4, 86,1, 94,4%, а для узлов 1 см и более — 100, 90,5, 85,7, 100, 93,9% соответственно [22]. По данным A. Carpi et al., чувствительность в диагностике МК равна 35,8%, ложноотрицательные результаты — 49,3% [4].

Морфологическая характеристика очаговых изменений

Клиническое понятие “узловой зоб” объединяет нозологические формы, которые с патоморфологической точки зрения целесообразно разделить на две группы: неопухолевые узловые образования ЩЖ, к которым относятся узловой коллоидный зоб, киста, гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоид-

дита с формированием ложных узлов, и опухоли ЩЖ — аденома и рак [36, 40, 47].

Результаты гистологического исследования ткани ЩЖ при узловом поражении показали, что в большинстве случаев речь идет о микро- и макрофолликулярном коллоидном узловом зобе. Как правило, в тканях, окружающих узлы, определяются очаговые зобные изменения, а почти в половине случаев обнаруживается очаговая лимфоидная инфильтрация. Так, по данным О.В. Зайратьянца [41], зобные, рубцовые и атрофические изменения ткани ЩЖ составили 72% наблюдений. Наиболее вероятно, что причинами развития таких узлов являлись: трансформация диффузного зоба в узловую с неравномерными пролиферативными изменениями паренхимы и склерозом стромы; а также очаговые рубцовые изменения ЩЖ в ходе ее атрофии, в том числе в исходе тиреоидитов, или дистрофических изменений и некроза аденом. По мнению О.В. Зайратьянца, в отдельных случаях их формирование могло явиться исходом хронической ишемии ЩЖ у больных с тяжелыми поражениями сосудов ЩЖ при гипертонической болезни или атеросклерозе. Второе место в этиологической структуре занимают аденомы, которые в этом исследовании составили 17% [41]. Только 39% из числа всех аденом формировали узлы диаметром 1 см и более, а прочие 61% аденом были диаметром менее 1 см. Третье место (5%) занимали варианты аутоиммунного тиреоидита. Очаговая форма аутоиммунного тиреоидита может быть представлена крупными очагами (скопления лимфоидных фолликулов с центрами размножения, часто сливающие друг с другом и массивной инфильтрацией вокруг) и мелкими очагами (лимфоидные инфильтраты и лимфоидные фолликулы с центрами размножения, вокруг которых имеются скопления плазматических клеток). Рак ЩЖ в среднем занимает четвертое место. В 81% рак был выявлен гистологически либо в узлах менее 1 см, либо макроскопически видимые узлы вообще не формировались (29% случаев) [41]. Подобные результаты получены Т.П. Киселевой и соавт. при изучении аутопсийного материала в г. Екатеринбурге [42].

Микрокарциномы щитовидной железы

На протяжении многих лет внимание исследователей привлекает так называемый скрытый, или оккультный рак ЩЖ. Интерес к этой проблеме не ослабевает и в настоящее время. Несмотря на это, единой точки зрения в определении рака небольших размеров нет, равно как и отсутствуют данные о максимальных размерах микроопухоли. В литературе

встречаются такие синонимы, как “малый”, оккультный, скрытый (латентный) рак, но чаще всего используется определение “микрокарцинома” (МК), которое подразумевает злокачественную опухоль малых размеров. Большинство авторов под микрокарциномой подразумевают опухоль в пределах 10 мм. Однако некоторые исследователи обозначают так опухоль, не превышающую 15 мм в диаметре. В рекомендациях экспертов ВОЗ указывается, что папиллярной микрокарциномой является опухоль 1 см или менее в диаметре.

Распространенность МК ЩЖ зависит от многих факторов (разногласия в терминологии, опыт патологоанатома, географический район), но в значительной степени зависит от тщательности исследования как операционного, так и секционного материала. Вероятность наличия рака в пальпируемом узловом образовании ЩЖ варьирует от 0,45 до 13% и составляет в среднем 3,9% [16, 28, 36]. Официальные статистические данные о микрокарциноме отсутствуют, но существует относительно много публикаций о количестве МК у больных в отдельных медицинских учреждениях из разных стран и географических районов. Эти данные получены как при исследовании операционного материала, так и при вскрытии умерших.

По данным *D. Nabriski et al.*, распространенность рака ЩЖ в непальпируемых узлах составила 1,6% (1 наблюдение папиллярной карциномы на 61 случай обследованных) [21]. *I.S. Nam-Goong et al.* пропунктировали под контролем УЗИ 317 узлов, размеры которых колебались в пределах 0,2–1,5 см, рак был обнаружен в 12% случаев. Распространенность рака в узлах менее 5, 5–10 и 10–15 мм составила 8, 15 и 14% соответственно [22]. В Корее проанализированы данные 401 прооперированного пациента с раком ЩЖ. У 79 пациентов (19%) узлы были непальпируемые (средний размер — 1,01 см) [17]. При анализе операционного материала из 1283 случаев узлового зоба в 107 (8,3%) обнаружен микрорака [11]. *H.M. Kang et al.* провели ретроспективный анализ историй болезни 1475 пациентов с узловыми изменениями ЩЖ. Среди случайно обнаруженных (размер менее 1,5 см) при УЗИ ЩЖ распространенность рака составила 28,8% [13]. *M. Deandrea et al.* была проведена диагностическая ТПАБ 420 пациентам, в том числе 140 пациентам с непальпируемыми узлами. Цитологически диагноз рак поставлен 46 пациентам, при этом гистологически подтвердился только у 27. Примечательно, что практически половина (12 случаев) злокачественных образований были непальпируемыми.

В ряде работ сравнивалась распространенность рака в узловых образованиях более и менее 1 см. Так,

E. Papini et al. оценили цитологический материал 402 пациентов с непальпируемыми узлами (8–15 мм); распространенность рака была одинаковой в узлах более и менее 1 см — 9,1 и 7,0% соответственно [23]. Подобные результаты получены и *P. Nagag* — 10,5 и 7,4% соответственно [12]. *A. Liebeskind et al.* по результатам цитологии оценили распространенность рака в случайно обнаруженных узлах при УЗИ ЩЖ (у 21 из 35 пациентов) и выявленных при пальпации (у 90 из 190). В первом случае по данным пункционной биопсии рак был диагностирован в 17%, во втором — в 3% [19]. По данным исследования *Leenhardt et al.* распространенность рака среди 450 непальпируемых образований составила 4,4% (33% — образования до 1 см и 17% — более 1 см). Среди оперированных пациентов распространенность рака несколько выше — 21% (20 из 94) [6,18]. Распространенность микрораков по данным аутопсий варьирует от 1 до 35,6% случаев [44].

Морфологическое строение микрораков принципиально не отличается от рака более 1 см. По данным большинства работ преобладает папиллярный рак. Фолликулярный и медуллярный рак встречается довольно редко в клинических группах раков ЩЖ малых размеров, составляя до 5% случаев соответственно.

Предполагается, что рак может возникнуть в любом возрасте, но развитие у разных людей происходит неодинаково: у одних опухоль развивается относительно быстро и достигает клинически значимых размеров в зрелом возрасте, тогда как у других опухоль растет медленно, на протяжении всей жизни, клинически остается в скрытой форме и обнаруживается только при тщательном микроскопическом исследовании ЩЖ у оперированных больных или умерших [44].

В клинической практике рак размером до 2 мм является исключительно гистологической находкой. Начиная с 3 мм, он уже визуализируется при УЗИ как очаговое изменение в 70% случаев, причем этот процент остается относительно постоянным при больших размерах опухоли [44]. Принципиально важным моментом является то, что микрораки в большинстве случаев не представляют опасности для жизни пациента. Так, по мнению *G. Tan et al.*, скрытые папиллярные раки менее 1,5 см растут медленно и пациенты с этими опухолями имеют отличный прогноз [28].

Тактика наблюдения пациентов с непальпируемыми образованиями менее 1 см

Алгоритм обследования и наблюдения пациентов с непальпируемыми образованиями менее 1 см ос-

тается предметом дискуссии. В рекомендациях Американской ассоциации клинической эндокринологии по диагностике и лечению узлового зоба за 1996 г. указывается, что “вероятность злокачественности таких узлов крайне низка и большинству пациентов не требуются дополнительные обследования. В случае, если узел имеет неровные контуры, большие размеры, рекомендуется тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ”. Позднее был проведен ряд исследований, в которых изучались результаты наблюдения пациентов с непальпируемыми узлами. Обобщая данные этих исследований, можно сформулировать следующие рекомендации [6, 16, 19, 22, 23, 28, 36]. Большое расхождение между относительно высокой распространенностью непальпируемых узлов в популяции и низкой частотой выявления в них злокачественного процесса делает логичным консервативный подход. Факторами, заставляющими прибегать к более агрессивной тактике, являются наличие в анамнезе рака ЩЖ у родственников, облучения шеи или головы, наличие при УЗИ признаков, подозрительных в отношении малигнизации (снижение эхогенности, нечеткие контуры, микрокальцификаты). В этих случаях рекомендована тонкоигольная пункционная биопсия под контролем УЗИ. Лечение должно определяться результатами цитологического исследования. При высокодифференцированном раке, когда речь не идет о папиллярной микрокарциноме, рекомендована тотальная тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией с последующей терапией ¹³¹I и пожизненным динамическим наблюдением на фоне супрессивной терапии препаратами тиреоидных гормонов [43, 45]. Минимальный папиллярный рак определяется как раковая опухоль размером менее 1 см, которая не распространяется за пределы тиреоидной капсулы и не сопровождается метастазированием или ангиоинвазией. Смертность среди пациентов с такими опухолями составляет менее 0,1% при частоте рецидивов порядка 5%. Большинство исследователей придерживается мнения, что и в этом случае тотальная тиреоидэктомия является предпочтительным методом лечения, хотя многие исследователи высказывают мнения, что при папиллярной микрокарциноме допустимо проведение гемитиреоидэктомии [45].

По данным литературы при выборе тактики обследования пациентов с непальпируемыми узловыми образованиями менее 1 см мнения разделились. Большинство исследователей рекомендуют динамическое наблюдение выявленных изменений без каких-либо активных действий [28, 36, 43, 47]. Динамическое наблюдение подразумевает периодичес-

кую оценку функции ЩЖ (определение уровня ТТГ) и размеров узловых образований (УЗИ). Однако опыт клинических наблюдений за пациентами с диффузным и узловым эутиреоидным зобом в йододефицитном регионе, не получавшими лечения, показывает, что естественный ход событий представляет собой продолжающийся более или менее постоянный рост зоба, а спонтанный регресс является, скорее, исключением из правил. В связи с чем другая часть исследователей склоняется к назначению в йододефицитных регионах препаратов йода в профилактической дозе [40, 48]. Такое назначение, возможно, вполне оправданно, принимая во внимание роль дефицита йода в патогенезе узлового зоба и его способности предотвращать гиперпластические процессы в ЩЖ. Тем не менее надо отметить, что в настоящее время нет крупных клинических исследований, оценивающих эффективность терапии препаратами йода в случае очаговых зобных изменений. Она доказана во многих исследованиях при диффузном эутиреоидном йододефицитном зобе; на фоне терапии йодидом калия за 6 мес объем ЩЖ обычно уменьшается примерно на 30% [50]. В небольшом исследовании, при оценке роли препаратов йода для профилактики роста солитарных коллоидных узлов ЩЖ, проведен сравнительный анализ двух групп в течение 12 мес. Пациенты первой группы получали йодид калия в суточной дозе 150 мкг, пациенты второй группы находились на динамическом наблюдении. Диаметр узлов составил от 0,6 до 2 см. В первой группе было отмечено уменьшение объема ЩЖ (на $2,12 \pm 1,36$ мл), появление очаговых зобных изменений было выявлено при УЗИ в 4 случаях. Статистически значимого уменьшения объема узловых образований в этой группе больных не отмечалось. В группе сравнения наблюдалась тенденция к росту узлов (в среднем на $0,37 \pm 0,11$ мл), а также появление очаговых зобных изменений у 8 пациентов [10].

Одним из методов консервативного лечения при узловом зобе является супрессивная терапия L-T4 [16, 36, 40]. Так, в отечественной и зарубежной литературе имеются работы, подтверждающие ее положительный эффект. В то же время появляется все больше исследований, авторы которых ставят под сомнение положительный эффект супрессивной терапии. Согласно последним рекомендациям экспертов "целесообразность и безопасность постоянного приема супрессивных доз препаратов тиреоидных гормонов сомнительна и имеет определенные ограничения" [43]. Необходимо отметить, что назначение супрессивной терапии L-T4 при фокальных изменениях по данным литературы считается нецелесообразным.

Список литературы

1. Brander A., Viikikoski P., Nickels J., Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in middle-aged women with no previous thyroid disease // *Radiology*. 1989. V. 173. P. 507–510.
2. Brander A., Viikinkoski V.P., Nickels J.I. et al. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up // *Radiology*. 2000. V. 215. P. 801–806.
3. Bruneton J.N., Balu-Maestro C., Marcy P.Y. et al. Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules // *J. Ultrasound. Med*. 1994. V. 13. P. 87–90.
4. Carpi A., Nicolini A., Casara D. et al. Nonpalpable thyroid carcinoma: clinical controversies on preoperative selection // *Am. J. Clin. Oncol*. 2003. V. 26. P. 232–235.
5. Ross D.S. Nonpalpable thyroid nodules-managing an epidemic // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002. V. 87. P. 1938–1940.
6. Topliss D. Thyroid incidentaloma: the ignorant in pursuit of the impalpable // *Clin. Endocrinol*. 2004. V. 60. P. 18–20.
7. Ezzat S., Sarti D., Cain D., Braunstein G.D. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography // *Arch. Intern. Med*. 1994. V. 154. P. 1838–1840.
8. Furlanetto T.W., Peccin S., Schneider M.A. et al. Prevalence of thyroid nodules in 40 years-old or old women // *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2000. V. 46. P. 331–334.
9. Gallo M., Pesenti M., Valcavi R. Ultrasound thyroid nodule measurements: the "gold standard" and its limitations in clinical decision making // *Endocr. Pract*. 2003. V. 9. P. 194–199.
10. Rosa G., Lupo L., Giuffrida D. et al. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid // *Ann. Intern. Med*. 1995. V. 122. P. 1–8.
11. Gross J.L. Ultrasonography in management of nodular thyroid disease // *Ann. Intern. Med*. 2001. V. 135. P. 383–384.
12. Hagag P., Strauss S., Weiss M. Role of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules // *Thyroid*. 1998. V. 8. P. 989–995.
13. Kang H., No J., Chung J. et al. Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas // *Thyroid*. 2004. V. 14. P. 29–33.
14. Eun-Kyung K., Park C.S., Chung W.Y. et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid // *Am. Roentg. Ray Society*. 2002. V. 178. P. 687–691.
15. Knudsen N., Perrild H., Christiansen E. et al. Thyroid structure and size and two year follow-up of solitary cold nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency // *Eur. J. Endocrinol*. 2000. V. 142. P. 224–230.
16. Hegedus L. The thyroid nodule // *NEJM*. 2004. V. 351. P. 1764–1771.
17. Lee Y., Jung J., Park H., Hwang G. Small carcinomas of the thyroid diagnosed by US-guided FNA // *J. Clinical. Oncology*. 2004. V. 22. P. 5595.
18. Leenhardt L., Hejblum G., Franc B. et al. Indications and limits of Ultrasound-Guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1999. V. 84. P. 24–28.
19. Liebeskind A., Sikora A.G., Komisar A. et al. Rates of malignancy in incidentally discovered thyroid nodules evaluated with sonography

- and fine-needle aspiration // J. Ultrasound. Med. 2005. V. 24. P. 629–634.
20. *Marqusee E., Benson C.V., Frates M.C. et al.* Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease // Ann. Intern. Med. 2000. V. 133. P. 696–700.
21. *Nabriski D., Ness-Abramof R., Brosh T. et al.* Clinical relevance of nonpalpable thyroid nodules as assessed by ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy // J. Endocrinol. Invest. 2003. V. 26. P. 61–64.
22. *Nam-Goong I.S., Kim H.Y., Gong G. et al.* Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings // Clin. Endocrinol. 2004. V. 60. P. 21–28.
23. *Papini E., Guglielmi., Bianchini A. et al.* Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value of Ultrasound and Color-Doppler Features // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. P. 1941–1946.
24. *Rago T., Chiovato L., Aghini-Lombardi F. et al.* Non-palpable thyroid nodules in a borderline iodine-sufficient area: detection by ultrasonography and follow-up // J. Endocrinol. Invest. 2001. V. 24. P. 770–776.
25. *Reiners C., Schumm-Draeger P.M., Geling M. et al.* Thyroid gland ultrasound screening. Report of 15 incidentally detected thyroid cancers // Internist. 2003. V. 44. P. 412–419.
26. *Rosen I.B., Walfish P.G., Miskin M.* The application of ultrasound to the study of thyroid enlargement: management of 450 cases // Arch. Surg. 1975. V. 110. P. 940–944.
27. *Struve C., Hinrichs J.* Thyroid gland volumes and the incidence of focal changes in euthyroid men and women in various age groups // Dtsch. Med. Wochenschr. 1989. V. 114. P. 283–287.
28. *Tan G.H., Gharib H.* Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging // Ann. Intern. Med. 1997. V. 126. P. 226–231.
29. *Tan G.H., Gharib H., Reading C.C.* Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography // Arch. Intern. Med. 1995. V. 155. P. 2418–2423.
30. *Timimori E., Pedrinola F., Cavalieri H. et al.* Prevalence of incidentale thyroid disease in a relatively low iodine intake area // Thyroid. 1995. V. 5. P. 2–6.
31. *Turnbridge W., Evered D., Hall R. et al.* The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey // Clin. Endocrinol. 1977. V. 7. P. 481–493.
32. *Vander J.B., Gaston E.A., Dawber T.R.* The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15 year study of the incidence of thyroid malignancy // Ann. Intern. Med. 1968. V. 69. P. 537–540.
33. *Wang C., Crapo L.M.* The epidemiology of thyroid disease and implications for screening // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 1997. V. 26. P. 189–218.
34. *Цыб А.Ф., Паршин В.С., Нестайко Г.В. и др.* Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Медицина, 1997.
35. *Артемова А.А.* Возможности ультразвуковой диагностики при узловом эутиреоидном зобе: Материалы Московской городской конференции эндокринологов. М., 1997.
36. *Браверман Л.И.* Болезни щитовидной железы. М.: Медицина, 2000.
37. *Бронштейн М.Э., Макаров А.Д., Артемова А.М. и др.* Морфологические особенности тиреоидной ткани при многоузловом эутиреоидном зобе // Проблемы эндокринологии. 1994. № 2. С. 36–39.
38. *Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. и др.* Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации. М.: Адамант, 2002.
39. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др.* Профилактика и лечение йоддефицитных заболеваний в группах повышенного риска. М., 2004.
40. *Дедов И.И., Трошина Е.А., Юшков П.В., Александрова Г.Ф.* Диагностика и лечение узлового зоба. М., 2001.
41. *Зайратьянц О.В., Фадеев В.В., Белоцерковская М.М. и др.* Нозологическая структура узловых образований щитовидной железы по данным аутопсий // Архив патологии. 2004. № 6. С. 24–28.
42. *Киселева Т.П., Духанина Н.С., Беликов Е.С. и др.* Скрытая тиреоидная патология у взрослых по материалам аутопсий: Материалы 3-го Всероссийского тиреоидологического конгресса. М., 2004.
43. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. и др.* Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба // Проблемы эндокринологии. 2005. № 5. С. 40–42.
44. *Лушиков Е.Ф., Втюрин Б.М., Цыб А.Ф.* Микрокарцинома щитовидной железы. М.: Медицина, 2003.
45. *AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules.* Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // Endocrine Practice. 2006. V. 12. P. 65–102.
46. *Паршин В.С.* Онтогенез одиночных объемных образований щитовидной железы: Тезисы докладов 3-го Всероссийского тиреоидологического конгресса. М., 2004.
47. *Петров В.Г., Нелаева А.А., Машкин А.М. и др.* Современные аспекты тактики диагностики и хирургического лечения узлового зоба. Тюмень, 2003.
48. *Терещенко И.В., Голдырева Т.П.* Подходы к медикаментозному лечению “непальпируемых” узлов в щитовидной железе: Материалы 3-го Всероссийского тиреоидологического конгресса. М., 2004.
49. *Фадеев В.В.* Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Видар, 2005.
50. *Фадеев В.В.* Патогенетическая терапия эутиреоидного зоба // Consilium. Medicum. 2002. N 10. P. 516–520.
51. *Хмельницкий О.К.* Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб.: Сотис, 2002.