Общественная организация
«Российская ассоциация эндокринологов»

Клинические рекомендации
Диагностика и лечение (много) узлового зоба у взрослых

Москва
2016 г.

Составители: Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., Румянцев П.О., Фадеев В.В.

Редакционная группа:

Абдулхабирова Ф.М. (Москва)
Абросимов А.Ю. (Москва)
Артемова А.М. (Москва)
Берштейн Л.М.(Санкт-Петербург)
Ветшев П.С. (Москва)
Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону)
Герасимов Г.А. (Бетесда)
Гринева Е.Н. (Санкт- Петербург)
Дедов И.И. (Москва)
Живот ов В.А. (Москва)
Ильин А.А. (Обнинск)
Исаев П.А. (Обнинск)
Кияев А.В. (Екатеринбург)
Кузнецов Н.С. (Москва)
Мудунов А.М. (Москва)
Подвязников С.О. (Москва)
Поляков А.П. (Москва)
Поляков В.Г. (Москва)
Решетов И.В. (Москва)
Романов И.С. (Москва)
Слепцов И.В. (Санкт-Петербург)
Солдатова Т.В. (Москва),
Стронгин Л.Г. (Нижний Новгород)
Суплотова Л.А. (Тюмень)
Трошина Е.А. (Москва)
Черников Р.А. (Санкт-Петербург)

1. ЦЕЛЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

Суммировать мнения экспертов по ключевым и наиболее принципиальным аспектам проблемы узлового зоба применительно к клинической практике и разработать базовые рекомендации по его диагностике и лечению.

Новизна предлагаемых рекомендаций

Основными отличиями этого документа от предыдущей версии, вышедшей в 2005 году, являются: рекомендации по скрининговому определению уровня кальцитонина во всех случаях узлового зоба, введение понятия о группах риска агрессивных форм рака ЩЖ, конкретизированы показания к ТАБ, а для унификации заключений по цитологическому исследованию пунктата ЩЖ, предложена к использованию современная международная цитологическая классификация Bethesda Thyroid Classification, 2009.

2. ОГРАНИЧЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

Представленные рекомендации не претендуют на систематическое изложение всех аспектов диагностики и лечения узлового зоба и не призваны заменить руководства по различным медицинским дисциплинам . В реальной клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, в связи с чем окончательное решение в отношении конкретного пациента и ответственность за него возлагается на лечащего врача.

3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Узловой зоб — собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования щитовидной железы (ЩЖ), выявляемые с помощью пальпации и ультразвукового исследования (УЗИ) равные и превышающие 1 см. Термин «многоузловой зоб» целесообразно использовать при обнаружении в ЩЖ двух и более узловых образований.

Патологическое значение узлового зоба сводится к следующему:

1. Относительно небольшому риску того, что узловое образование является злокачественной опухолью ЩЖ (около 4%); среди злокачественных опухолей ЩЖ чаще всего (более 90%) встречается высокодифференцированный рак (папиллярный, фолликулярный), имеющий относительно «доброкачественное» течение и хороший прогноз для жизни пациента.
2. Относительно небольшому риску значительного увеличения ЩЖ со сдавлением окружающих органов и/или формированием косметического дефекта;
3. Определенному риску развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза, как правило, в пожилом возрасте.

Таким образом, основными направлениями обследования пациентов с узловым зобом являются: исключение злокачественной природы образования ЩЖ, оценка принадлежности пациента к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ, а также диагностика состояний, снижающих качество жизни пациентов при доброкачественных образованиях ЩЖ (функциональная автономия, синдром компрессии трахеи, косметический дефект).

4. ДИАГНОСТИКА УЗЛОВОГО ЗОБА

4.1. Первичная диагностика

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

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

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

Первично-множественные поражения ЩЖ при раке и семейный анамнез высокодифференцированного РЩЖ не являются факторами агрессивности заболевания.

4.2. Лабораторная диагностика

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ показано определение базального уровня ТТГ и кальцитонина крови. Оценка базального уровня кальцитонина крови значительно превосходит ТАБ в диагностике МРЩЖ. Это исследование может повлиять на показания к ТАБ, поэтому должно проводится на первичном этапе обследования.

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

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

Методика проведения:

После забора крови из вены для определения уровня базального кальцитонина пациенту внутривенно болюсно в течение 30 секунд вводят глюконат кальция из расчета 2,5 мг (0,27 мл 10% раствора) на 1 кг массы тела. При весе пациента более 70 кг вводят 20 мл раствора. Стимулированный уровень кальцитонина определяется через 2 и 5 минут после введения раствора.

Уровень стимулированного кальцитонина менее 60 пг/мл считается нормальным, от 60 до 100 пг/мл требует повторного теста через 6 месяцев. Уровень стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл также крайне подозрителен в отношении МРЩЖ.

Определение уровня тиреоглобулина, а также антител к ЩЖ при узловом зобе на первичном этапе диагностики не показано.

4.3. УЗИ щитовидной железы

УЗИ является самым распространенным методом визуализации ЩЖ и ее структурной патологии. Несмотря на высокую чувствительность в выявлении узловых образований ЩЖ, УЗИ не является скрининговым методом, т.к. приводит к выявлению огромного количества непальпируемых инциденталом. Такой подход не оправдан ни с медицинской, ни с экономической точки зрения.

Основной задачей УЗИ при узловом зобе является определение показаний к ТАБ и навигационный контроль за ее проведением.

Показаниями к УЗИ являются:

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

Протокол УЗИ должен включать описание локализации и размеров образования ЩЖ, лимфоузлов, с учетом их ультразвуковых характеристик. Выделяют следующие подозрительные ультразвуковые признаки (оценивают только в солидных узлах или в солидных участках узлов):

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

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

Важнейшим диагностическим этапом УЗИ является исследование регионарных лимфоузлов, при котором оценивают следующие признаки:

- размер (необходимо оценивать диаметр или переднезадний размер, а не длину. Для всех шейных лимфоузлов, кроме II уровня, диаметр не более 6 мм, для II уровня не более 7 – 8 мм);
- соотношение длинной и короткой оси;
- наличие/отсутствие ворот;
- кистозные изменения;
- точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты);
- характер васкуляризации (ворота или весь лимфоузел);
- повышение эхогенности лимфоузла (сходство с нормальной тканью ЩЖ).

Наиболее специфичными признаками, позволяющими заподозрить метастатическое поражение лимфоузла, являются микрокальцинаты, кистозный компонент, периферическая васкуляризация, сходство ткани лимфоузла с тканью ЩЖ; менее специфичными – увеличение размеров, закругленность контуров, отсутствие ворот.

4.4. Радиоизотопное сканирование

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

4.5. Компьютерная томография

КТ применяется для оценки синдрома компрессии трахеи при наличии соответствующих жалоб.

Рентгенография органов шеи с контрастированием пищевода и МРТ являются малоинформативными методами.

4.6. ТАБ щитовидной железы

Тонкоигольная аспирационная биопсия является основным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ. По данным многочисленных исследо-

ваний чувствительность и специфичность ТАБ в выявлении РЩЖ достигает 98 – 100%. **Обязательно проводится под ультразвуковым контролем** квалифицированным врачом любой специальности (эндокринолог, эндокринный хирург, онколог, врач лучевой диагностики).

Показания для проведения ТАБ:

- узловые образования ЩЖ равные или превышающие 1 см в диаметре;
- узловые образования менее 1 см, если пациент относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ при наличии следующих факторов:
    - уровень базального или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл;
    - наличие увеличенных регионарных лимфоузлов;
    - облучение головы и шеи в анамнезе;
    - семейный анамнез МРЩЖ;
    - паралич голосовой складки;
    - узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ;
    - пациенты моложе 20 лет;
- при изменении ультразвуковой структуры доброкачественных узлов ЩЖ (в процессе динамического наблюдения) или при появлении увеличенных или измененных шейных лимфоузлов.

При образованиях менее 1 см, если пациент не относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ, проведение ТАБ нецелесообразно независимо от ультразвуковых характеристик узла ЩЖ, кроме пациентов моложе 20 лет.

Увеличение размеров доброкачественного узлового образования само по себе в большинстве случаев не является показанием к повторной ТАБ. ТАБ является методом первичной морфологической диагностики, но не методом динамического наблюдения при цитологически верифицированнных доброкачественных узловых образованиях ЩЖ.

При получении доброкачественного цитологического заключения из узла с явными подозрительными ультразвуковыми признаками ТАБ необходимо повторить в ближайшее время.

При кистозных анэхогенных узлах независимо от размеров ТАБ диагностического значения не имеет, но может быть выполнена с лечебной целью эвакуации жидкости и ликвидации косметического дефекта или синдрома компрессии окружающих органов.

При обнаружении при УЗИ измененных регионарных лимфоузлов показана их прицельная ТАБ, диагностическая точность которой повышается при исследовании смыва из иглы на тиреоглобулин или кальцитонин в зависимости от предполагаемой морфологической формы РЩЖ. После пункции измененного лимфоузла игла промывается физиологическим раствором, пробирка с которым отправляется в лабораторию для определения тиреоглобулина или кальцитонина. Для метастатического поражения лимфоузлов характерна очень высокая концентрация этих гормонов в смыве из иглы (обычно более 1000 нг/мл или пг/мл)

4.7. Цитологическое исследование

Заключение цитологического исследования должно содержать цитологический диагноз, который позволит клиницисту поставить клинический диагноз и определить оптимальную лечебную тактику

в отношении каждого конкретного больного. Наиболее эффективно использование шести стандартных категорий заключений современной международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classification, 2009):

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

Заключения, содержащие только описательную часть, а также заключения без конкретного цитологического диагноза («атипичных клеток не обнаружено», «данных за рак нет» и т.п.) расцениваются как неинформативные. В этих ситуациях необходимо проконсультировать готовые цитологические препараты у опытного морфолога или повторить ТАБ в специализированном лечебном учреждении.

5. ЛЕЧЕНИЕ

5.1. Хирургическое лечение

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

- **неинформативная пункция** – вероятность злокачественности – 1 – 4%, рекомендуется повторная ТАБ;
- **доброкачественное образование** – вероятность злокачественности – 0 – 4%, рекомендуется динамическое наблюдение. Показания к оперативному лечению при доброкачественном заключении ТАБ:
    - синдром компрессии трахеи, установленный на основании КТ;
    - функциональная автономия с манифестным или субклиническим тиреотоксикозом при невозможности лечения радиоактивным йодом;
    - косметический дефект, снижающий качество жизни.
- **атипия неопределенного значения** – вероятность злокачественности – 5 – 15%, рекомендуется повторная ТАБ;
- **атипия неопределенного значения повторно** – вероятность злокачественности – 20 – 40%, рекомендуется гемитиреоидэктомия с интраоперационным гистологическим исследованием;

- **фолликулярная неоплазия** – вероятность злокачественности – 15 – 30%, рекомендуется гемитиреоидэктомия с интраоперационным гистологическим исследованием;
- **фолликулярная неоплазия более 5 см** – вероятность злокачественности более 50%, в связи с низкой чувствительностью интраоперационного гистологического исследования и высокой вероятностью повторной операции, возможно обсуждение с пациентом целесообразности выполнения тиреоидэктомии;
- **подозрение на злокачественную опухоль** – вероятность злокачественности – 60 – 75%, рекомендуется тиреоидэктомия;
- **злокачественная опухоль** – вероятность злокачественности – 97 – 99%, рекомендуется тиреоидэктомия.

5.2. Терапия радиоактивным йодом

Терапия радиоактивным йодом является альтернативным методом при наличии показаний к оперативному лечению при доброкачественных образованиях ЩЖ, верифицированных по данным ТАБ, при высоком операционном риске. При функциональной автономии ЩЖ терапия радиоактивным йодом является методом выбора.

5.3. Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

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

5.4. Альтернативные методы лечения

Различные виды малоинвазивной деструкции (чрескожная склеротерапия этанолом, лазерная деструкция и др.) являются предметом дальнейшего изучения. В отдельных случаях могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению исключительно при доброкачественных образованиях ЩЖ по данным ТАБ.

6. НАБЛЮДЕНИЕ

6.1. Пациенты с доброкачественными образованиями по результатам ТАБ

ТАБ не является методом динамического наблюдения доброкачественных образований ЩЖ. Динамическое наблюдение заключается в периодическом 1 раз в 1 – 2 года УЗИ щитовидной железы и определении уровня ТТГ и кальцитонина крови.

6.2. Пациенты с образованиями ЩЖ менее 1 см с подозрительными ультразвуковыми признаками, не входящие в группу риска развития агрессивных форм РЩЖ

Динамическое наблюдение заключается в периодическом УЗИ щитовидной железы 1 раз в 6 – 12 месяцев. При увеличении образования более 1 см или появлении симптомов агрессивности РЩЖ, показана ТАБ.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящих рекомендаций.

Все отзывы, замечания и пожелания просьба присылать

Ванушко Владимиру Эдуардовичу – vanushko@gmail.com

или по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Ванушко В.Э.