

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА: АКТУАЛЬНОСТЬ И СЛОЖНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В.В. Смирнов<sup>1,2</sup>, О.В. Замятина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО институт повышения квалификации ФМБА России, Москва

Работа посвящена проблеме диагностики и дифференциальной диагностики узловых новообразований щитовидной железы. Приводится современная классификация, обсуждаются клинические и технологические подходы к верификации диагноза.

*Ключевые слова:* узловые новообразования, щитовидная железа, тонкоигольная биопсия

### THYROID MALIGNANCY IN THE PRACTICE: THE RELEVANCE AND COMPLEXITY OF THE PROBLEM

Smirnov VV, Zamyatina OV

The review considers the problem of diagnosis and differential diagnosis of nodular thyroid neoplasms. It is given current classification, discussed the clinical and technological approaches to verify the diagnosis.

*Key words:* nodal tumors, thyroid, fine needle biopsy

В настоящее время почти во всех странах мира отмечается увеличение частоты рака щитовидной железы (ЩЖ). В патогенезе рака ЩЖ участвует несколько факторов [1]:

1. Радиация
2. Дефицит йода
  - ТТГ
  - факторы роста - ИФР-1
3. Онкогены
  - ras-онкогены (H-ras, K-ras, N-ras)
  - онкоген РТС/RET
4. Антионкогены
  - Ген Rb (ретинобластомы) и ген белка р53 – останавливает пролиферацию, восстанавливает нормальную ДНК
  - Мутации р53 обнаруживаются в анапластических раках
5. Сочетание радиации и дефицита йода

По мнению ряда авторов, частота рака ЩЖ является интегральным показателем экологи-

ческого неблагополучия и, в частности, радиационного загрязнения внешней среды [1].

Авария на Чернобыльской АЭС и увеличение частоты злокачественного перерождения ЩЖ как у взрослых, так и, особенно, у детей в регионах, подвергшихся радионуклидному загрязнению, подтверждает взаимосвязь облучения и рака щитовидной железы. Сравнение частоты рака ЩЖ у лиц одних и тех же возрастных групп в Италии, Франции и постчернобыльской Белоруссии показало, что после радиационного воздействия рак ЩЖ развивается у более молодых лиц. Почти всегда такой рак относится к папиллярному и характеризуется большей агрессивностью при клинической манифестации [2].

Авария на Чернобыльской АЭС сопровождалась преимущественным выбросом радиоизотопов йода - <sup>131</sup>I и <sup>133</sup>I, накопление которых в ЩЖ в сотни и тысячи раз превышало их уровень в других органах и тканях организ-

ма [3]. Авария на Чернобыльской АЭС сопровождалась выбросом в атмосферу 40-50 млн Ки  $^{131}\text{I}$ , 70 млн Ки  $^{133}\text{I}$ , 30 млн Ки  $^{132}\text{Te}$ , который трансформируется в  $^{132}\text{I}$  [3]. ЩЖ детей более чувствительна к ионизирующей радиации по сравнению со ЩЖ взрослых. Ионизирующая радиация оказывает влияние на злокачественное перерождение железы двумя путями: 1) первичное нарушение ДНК (разрыв двойной спирали ДНК), что способствует злокачественному росту тканей; 2) снижение (вследствие облучения щитовидной железы) ее функциональной активности, развитие различной степени ее недостаточности и хроническая стимуляция ТТГ ведут к автономной гиперплазии, образованию узла и его трансформации в рак. В связи с этим, облучение более часто сочетается с папиллярным раком ЩЖ. По данным исследований [4], частота папиллярного рака у детей на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению, увеличилась в несколько раз. К тому же, увеличение заболеваемости папиллярным раком ЩЖ прямо пропорционально удаленности лиц от центра взрыва и обратно пропорционально возрасту населения.

Для изучения молекулярных механизмов постчернобыльских раков щитовидной железы был создан Чернобыльский банк ткани [5].

В 2000 году в Вене состоялась 49-я сессия Научного комитета по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН). Созданный в 1955 году, НКДАР ООН анализирует состояние наиболее актуальных проблем медицинской радиологии и радиационной защиты. Вывод, сделанный в отчете НКДАР в 2000 г.: щитовидная железа проявила себя как орган-мишень очень четко, в связи с колоссальными выбросами радиоактивного йода. Отечественными специалистами была проведена радиометрия щитовидной железы у 150 тысяч человек сначала на Украине, а затем в России и Белоруссии. По состоянию на 2000 год, в общей сложности установлен диагноз около двух тысяч случаев рака щитовидной железы во всех пострадавших районах.

Мониторинг особенностей функционирования иммунной системы у персонала ядерно-химического производства в 2009 г. выявил, что по мере нарастания лучевой нагрузки от инкорпорированного  $^{239}\text{Pu}$  и стажа производственного контакта с ионизирующим излучением повышается частота клинических прояв-

лений дисфункции иммунной системы инфекционного синдрома и аутоиммунной патологии (в том числе и аутоиммунного тиреоидита) и в 1,7 раза снижается доля лиц с отсутствием синдромов иммунной дисфункции [6].

По данным отчетной документации ФМБА России [15] количество впервые выявленной заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 000 человек населения возросло в 2010 году в сравнении с 2004 годом на 12%.

На опухоли ЩЖ приходится около 1% от всех злокачественных опухолей. Ежегодно в мире диагностируется около 122 000 новых случаев злокачественных заболеваний ЩЖ [1].

#### КЛАССИФИКАЦИЯ УЗЛОВЫХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ВОЗ, 1988г.):

I. Узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб

II. Опухоли:

1. Эпителиальные опухоли

A. Доброкачественные:

Фолликулярная аденома

Прочие

B. Злокачественные:

Фолликулярный рак

Папиллярный рак

Медуллярный рак

Недифференцированный (анapластический) рак

Прочие

2. Неэпителиальные опухоли

A. Доброкачественные

B. Злокачественные:

Смешанные опухоли

Вторичные опухоли

Неклассифицируемые опухоли

Опухолоподобные поражения

Почти 20 лет назад установлено, что в нормальных клетках щитовидной железы под влиянием ТТГ может происходить экспрессия мутированных ядерных белков C-тус и C-fos, которые вовлечены в ответ клетки на стимулирующее действие факторов роста и ТТГ, и обнаруживаются в аденомах и карциномах щитовидной железы [1].

#### Клиническая картина

Очень часто рак щитовидной железы представляет собой одиночный безболезненный

узел, который расценивается как аденома или узловой зоб, реже в начале заболевания имеется диффузное увеличение щитовидной железы. Такая «аденома» или «узловой зоб» склонны к более быстрому росту, чем обычный узловой зоб, приобретая более плотную консистенцию и вызывая чувство давления в области щитовидной железы. При обследовании выявляется увеличение регионарных лимфатических узлов, свидетельствующее о злокачественном течении опухоли щитовидной железы [1, 14].

Функциональное состояние щитовидной железы, как правило, остается в пределах нормы, и лишь при значительных размерах опухоли могут развиваться явления гипотиреоза и значительно реже – умеренного тиреотоксикоза [1, 14].

В отдельных случаях первые клинические признаки рака щитовидной железы являются следствием его метастазирования в легкие, кости или, реже, в головной мозг и надпочечники [1].

Опухоль щитовидной железы может достигать больших размеров, прорастая капсулу железы и фиксируя трахею и другие органы средостения (пищевод, возвратный нерв), может вызывать дисфагию, одышку, дисфонию или осиплость и огрубение голоса. Щитовидная железа при этом становится неподвижной [1].

Папиллярный рак встречается у детей, но чаще у взрослых, достигая пика заболеваемости в возрасте 30-40 лет. Выявляется как плотный, одиночный, при сканировании – «холодный» узел. На территориях с йодной недостаточностью чаще встречается многоузловой зоб, и папиллярный рак ЩЖ определяется обычно в одном из узлов, имеющем более плотную консистенцию по сравнению с другими участками и узлами щитовидной железы и превышающем, как правило, по размеру другие узлы. В регионах с достаточным снабжением йодом папиллярный рак определяется как пальпируемый солитарный узел, выявляемый в относительно нормальной ЩЖ [1].

Почти в 30 % случаев при папиллярном раке имеются метастазы, чаще (75-80 %) внутри щитовидной железы (противоположная доля, перешеек щитовидной железы) и около 10 % (особенно у детей) – в шейные лимфатические узлы, околотитовидную клетчатку, скелетные мышцы, пищевод, гортань и трахею. Отдаленные метастазы встречаются реже (5-7 %) – преимущественно в легкие [1].

### Диагностика

Дифференциальную диагностику узловых образований щитовидной железы следует проводить между следующими заболеваниями [11]:

1. Опухоли щитовидной железы
2. Нетиреоидные узловые образования (средняя киста шеи, дермоидные кисты и др.)
3. Эутиреоидный узловой коллоидный пролиферирующий зоб
4. Подострый тиреоидит Де Кервена (очаговая форма)
5. Хронический аутоиммунный тиреоидит (гипертрофическая форма с узлообразованием.)
6. Тиреотоксическая аденома
7. Многоузловой токсический зоб

Наиболее характерные признаки, по которым можно судить о предполагаемой морфологической природе узлового образования у пациента приведены в таблице [12, 13].

Наиболее характерными для рака ЩЖ являются следующие ультразвуковые признаки [1]:

- 1) усиленный интранодулярный тип кровотока в узле (92 %);
- 2) наличие лимфатических узлов на передней поверхности шеи в проекции сосудистого пучка на стороне поражения (92 %);
- 3) неоднородное снижение эхогенности очагового образования (86 %);
- 4) отсутствие четких контуров и границ очагового образования (72 %);
- 5) смешанный тип кровотока – усиленный перинодулярный и интранодулярный кровоток (72 %);
- 6) неравномерность структуры образования за счет наличия гиперэхогенных включений (кальцинатов) (58 %) и дегенеративных процессов в виде полостей распада (72 %);
- 7) отсутствие дорсального усиления эхосигнала от опухолевого образования (48 %);
- 8) нарушение целостности капсулы ЩЖ, которое характеризуется снижением интенсивности отражения эхосигнала на участках прорастания раковой опухоли и отсутствием четкой капсулы железы в месте локализации опухолевого образования (22 %).

Наличие трех и более приведенных ультразвуковых признаков является основанием для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии.

Тонкоигольная аспирационная биопсия лимфатических узлов позволяет диагностиро-

Таблица

**Дифференциальные признаки доброкачественных и злокачественных узловых образований щитовидной железы**

Методы обследования	Рак ЩЖ	Аденома/Узловой зоб
Анамнез	Наличие рака ЩЖ у родственников; Облучение ЩЖ, головы, шеи в анамнезе	Анамнез не отягощен
Клиническая картина	Солидарный «узел»; «узел» у мужчины любого возраста; «узел» у человека старше 55 лет или моложе 25 лет; «узел» болезненный при пальпации; быстрорастущий "узел"; дисфагия	Многоузловой зоб; «узел» у женщины в возрасте 25-55 лет; «узлы», безболезненные при пальпации; нет роста «узла»
Инструментальные методы	Подозрение на рак при УЗИ (гипоэхогенность, нечеткие границы узла, изменения лимфатических узлов)	Доброкачественная характеристика при УЗИ
Лабораторные методы	Цитологическая картина рака ЩЖ	Цитологическая картина аденомы, узловой зоба

вать метастазы опухоли на ранних стадиях их развития. Кистозные образования в области лимфатических узлов встречаются в 70% метастазов папиллярного рака ЩЖ [1].

Повышенное содержание тиреоглобулина (Тгб) в крови свойственно многим тиреоидным заболеваниям, его выявляют и в течение 2-3 недель после пункционной биопсии, а также в течение 1-2 месяцев после операции на щитовидной железе. Концентрация Тгб не является дифференциальным маркером доброкачественных или злокачественных опухолей. Диагностическое значение данного показателя очень важно после операции по поводу дифференцированного рака ЩЖ: при прогрессировании заболевания после нерадикальной операции, рецидиве и метастазировании содержание тиреоглобулина в крови повышается [12].

При раке ЩЖ необходимы пожизненный мониторинг определения содержания Тгб в сыворотке крови, сканирование всего организма и другие исследования, для проведения которых необходима на определенное время отмена

приема L-тироксина, что обычно сочетается с ухудшением течения гипотироза и качества жизни таких больных. Проведенные многоцентровые исследования [8] показали, что отмена в течение короткого времени приема L-тироксина сочетается с достоверным снижением качества жизни, а применение рекомбинантного тиреотропного гормона (ТТГ) человека значительно снижает проявление этих симптомов, способствуя успешному проведению диагностической процедуры. Кроме того, супрессивная терапия ТТГ больных после проведения им тиреоидэктомии по поводу дифференцированного рака ЩЖ сопровождается статистически достоверным повышением содержания в сыворотке крови ИЛ-18, растворимого рецептора к ИЛ-2 и естественных киллеров, а отмена приема L-тироксина способствует прогрессивному снижению указанных маркеров клеточно-опосредованного иммунитета, что свидетельствует об иммуномодулирующей роли Тгб [9].

Особое значение в диагностике метастазов

папиллярного рака придается УЗИ области шеи даже в тех случаях, когда в послеоперационном периоде содержание Тгб в сыворотке крови находится на неопределяемых показателях на фоне приема экзогенного L-тироксина [7].

С учетом представленных результатов исследований можно считать, что УЗИ лимфатических узлов шеи в сочетании с тонкоигольной аспирационной биопсией и определением в аспиратах содержания Тгб является быстрой и высокочувствительной методикой для диагностики метастазов папиллярного рака ЩЖ.

В рекомендациях Американского общества радиологов от 2005 г. указывается, что с диагностической целью необходимо рекомендовать проведение тонкоигольной биопсии при наличии узла в щитовидной железе размером 2 см и более. Если размер узла достигает 1 см с наличием микро-кальцификатов, выявляемых на УЗИ, или при наличии солидного узла диаметром 1,5 см, содержащего «шероховатые» кальцификаты, то также необходимо провести тонкоигольную биопсию. При этом отмечается, что наличие хотя бы одного из перечисленных признаков, выявляемых на УЗИ: микро-кальцификация, гипеохогенность, размытые или нечеткие границы узла, множественные солидные компоненты, повышенная внутриузловая сосудистая сеть и узлы удлиненной формы, но не широкие – сочетается с большой вероятностью наличия злокачественного перерождения.

### Заключение

С целью наиболее раннего выявления и эффективного лечения злокачественной патологии щитовидной железы у работников атомно-химической промышленности, с учетом на-

личия неблагоприятных производственных факторов необходимо четкое выполнение существующих на настоящий момент рекомендаций [9]:

### *Показания к проведению УЗИ щитовидной железы:*

1. Пальпируемый узел и/или увеличение щитовидной железы (ЩЖ)
2. Семейный анамнез рака ЩЖ
3. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа
4. Облучение головы и шеи в анамнезе
5. Увеличение лимфатических узлов шеи
6. Дисфония, дисфагия, боль в шее, постоянный кашель в отсутствие заболеваний верхних дыхательных путей и верхних отделах пищеварительного тракта.

### *Показания к проведению пункции щитовидной железы:*

1. Пальпируемые узловые образования размером 1 см и более.
2. Узловые образования ЩЖ размером 1 см и более, случайно выявленные при УЗИ.
3. Пальпируемые или случайно выявленные при УЗИ образования ЩЖ размером менее 1 см, при наличии УЗ признаков, характерных для рака ЩЖ.
4. Все образования ЩЖ при наличии анамнестических, клинических или лабораторных данных, с высокой вероятностью указывающих на рак ЩЖ.

Основным методом динамического наблюдения пациента после оперативного лечения РЩЖ является определение Тгб с помощью иммунометрического анализа.

### Литература

1. Балаболким М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология (руководство). М.: Медицина, 2007. 816 с.
2. Pacini F, Vorontzova T, Demidchik E.P. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Nov;82(11):3563-9.
3. Tuttle R.M., Besker D.V. The Chernobyl accident

and its consequences: update at the Millenium. Semin Nucl Med. 2000 Apr;30(2):133-40.

4. Jakob P, Kenigsberg Y, Goulko G. et al. Thyroid cancer risk in Belarus after Chernobyl accident: comparison with external exposures. Radiat Environ Biophys. 2000 Mar;39(1):25-31.
5. Шинкаркина А.П., Абросимов А.Ю., Лушников Е.Ф. и др. Международный проект «Чернобыльский банк тканей»: результаты и перспективы изучения радиационно-индуцированной патологии щитовидной железы. Медицинская радиология и радиацион-

ная безопасность. 2011; 6: 30.

6. Радзивил Т.Т. Мониторинг особенности функционирования иммунной системы у персонала ядерно-химического производства в 2009 г. Автореф. Дис. ... докт.мед.наук. М, 2009.

7. Schlumberger M., Berg G., Cohen O., et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. Eur J Endocrinol. 2004 Feb;150(2):105-12.

8. Schroeder P.R., Haugen B.R., Pacini F. et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Mar; 91(3): 878-84.

9. Botella-Carretero JI, Prados A, Manzano L., et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in

patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal. Eur J Endocrinol. 2005 Aug;153(2):223-30.

10. Национальные клинические рекомендации. IV Всероссийский тиреологический конгресс. М. 2007.

11. Кочергина И.И. Узловой зоб и рак щитовидной железы. М., 2011.

12. Дедов И.И. Диагностика, лечение и профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы М., 1999.

13. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Москва, 2012.

14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 432с.

15. Основные показатели деятельности лечебно-профилактических учреждений ФМБА за 2004-2010 гг.

Информация об авторах:

Смирнов Владимир Вячеславович – зав. терапевтическим отделением ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, д.м.н, проф.  
Тел.: (495) 395-63-89

Замятина Ольга Владимировна – доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, к.м.н.  
E-mail: 1zam10@mail.ru