

# Вузловий зоб: сучасні погляди на діагностику та лікування

**Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), за якого переважають вогнищеві зміни її структури (найчастіше – в результаті гіперплазії, дистрофічних змін або фіброзу) без порушення функції органа, називають нетоксичним вузловим зобом; його поширеність корелює з віком і є вищою серед жінок. На цій патології ЩЗ зосередила увагу старший науковий співробітник кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, провідний науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України (м. Київ), кандидат медичних наук Юлія Валеріївна Булдігіна в рамках online-заходу «Школа ендокринолога» (24-27 лютого).**



Ю.В. Булдігіна

Юлія Валеріївна розпочала доповідь з детального аналізу рекомендацій Американської асоціації ендокринних хірургів (American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults, Patel K.N. et al., 2020), виокремивши основні тези документа.

## Опитування та збір анамнезу

Оцінка пацієнта із захворюванням ЩЗ має включати специфічне опитування щодо:

- анамнезу життя та захворювання;
- сімейного анамнезу;
- клінічних особливостей і симптомів.

Під час первинної хірургічної оцінки хворого з патологією ЩЗ відбувається збір основної інформації про ризик злоякісності, симптоматику та можливу гормональну дисфункцію. За результатами обстеження призначаються необхідні лабораторні та візуалізаційні дослідження, результати яких можуть вплинути на проведення та обсяг хірургічного втручання.

До факторів ризику раку ЩЗ (РЩЗ), які слід урахувати при веденні пацієнта з вузловим зобом, належать стан після опромінення, обтяжений сімейний анамнез, попередні захворювання ЩЗ (особливо хвороба Грейвса), гормональні та репродуктивні фактори, недостатнє надходження йоду з їжею. Із РЩЗ також асоційований широкий спектр генетичних мутацій.

## Фізикальне обстеження

До симптомів, що оцінюються під час фізикального обстеження і можуть свідчити про дисфункцію ЩЗ, належать розмір і рухомість вузлів; ступінь зобу та розташування його нижнього краю (якщо нижній край вузла чи збільшеної частки ЩЗ недоступний для обстеження, тобто опускається нижче ключиці, слід рекомендувати комп'ютерну томографію (КТ) / магнітно-резонансну томографію (МРТ) для оцінки об'єму за грудинної частини); симптом Пембертона (розширення судин і приплив крові до обличчя внаслідок підйому пацієнтом рук: за наявності за грудинного зобу верхня апертура грудної клітки ще більше звужується); обмежене розгинання ший (деколи ускладнює інтраопераційне позиціонування та доступ); неврологічні симптоми (можуть вказувати на ураження міжхребцевих дисків шийного відділу хребта).

## Лабораторне обстеження

В пацієнтів із вузловою патологією ЩЗ необхідно визначати рівень тиреотропного гормону (ТТГ). Перелік додаткових діагностичних тестів залежно від показника ТТГ відображений у таблиці.

Таблиця. Перелік додаткових лабораторних досліджень залежно від рівня ТТГ		
ТТГ (мОд/л) у пацієнта з багатовузловим/вузловим зобом		
<0,4	0,4-4,0 (нормальний діапазон)	>4,0
T <sub>4</sub> вільний, T <sub>3</sub> вільний АТПО АТТГ АТ рТТГ		T <sub>4</sub> вільний АТПО АТТГ (для виключення аутоімунного процесу)
Примітки: АТПО – антитіла до тиреопероксидази, АТТГ – антитіла до ТТГ, АТ рТТГ – антитіла до рецепторів ТТГ.		

Рутинний скринінг щодо медулярної карциноми ЩЗ (МКЩЗ) із визначенням доопераційного рівня кальцитоніну є суперечливим. Цільовий скринінг рекомендований особам із групи ризику. Вимірювання рівнів кальцитоніну та раково-ембріонального антигена (РЕА) в сироватці крові корисне, якщо діагноз МКЩЗ устанавлюється за допомогою тонкогोलкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) або підозрюється за даними анамнезу, оскільки дані лабораторних тестів можуть вказувати на поширеність захворювання. Базальний рівень кальцитоніну <20 пг/мл пов'язаний з низьким ризиком метастазів у лімфатичних вузлах (ЛВ), тоді як доопераційний рівень ≥500 пг/мл характерний для віддалених метастазів. Тестування на RET-мутації дозволяє оцінити прогноз.

Передопераційне обстеження за підозри на МКЩЗ має включати оцінку рівня кальцитоніну, РЕА, вільних метанефрину та норметанефрину в плазмі крові чи сечі (з метою діагностики феохромоцитом), паратгормона, іонізованого кальцію або загального кальцію + альбуміну (для діагностики первинного гіперпаратиреозу). Також доцільне виконання генетичних досліджень.

«За наявності підозри на МКЩЗ слід перевірити, чи є у пацієнта синдром множинної ендокринної неоплазії», – наголосила Юлія Валеріївна.

## Візуалізаційні методи та їхня інформативність

Серед візуалізаційних методів слід надавати перевагу ультразвуковому дослідженню (УЗД) ший: воно рекомендоване за наявності вузла / підозри на нього та всім пацієнтам після тиреоїдектомії щодо злоякісних новоутворень і за підозрілих показників молекулярних / цитологічних досліджень. Чутливість методу коливається від 25-60% при дослідженні центральних ділянок ший, до 70-95% – при обстеженні бічних.

Оцінка вузлів ЩЗ має фокусуватися насамперед на несприятливих ознаках, як-от мікрокальцинати, виразна гіпоехогенність, нерівний край, відсутність гіпоехогенного обідка, гіперваскуляризація ЛВ, посилення внутрішнього та перинодулярного кровотоку; їхня наявність корелює з підвищенням імовірності РЩЗ. Необхідність проведення ТАПБ оцінюють за допомогою системи TI-RADS.

Також УЗД допомагає діагностувати паратиреоїдні інциденталомі (частота виявлення – 1,5%). Збільшені паращитоподібні залози мають певні особливості при УЗД (форма, розташування, гіпоехогенність, прикоренева / полюсна васкуляризація), що дозволяє відрізнити їх від ЛВ. Оскільки ТАПБ паращитоподібних залоз може зумовлювати крововилив і фіброз, спричинити гістологічні зміни, які імітують рак органа, слід уникати ТАПБ паращитоподібної залози, коли це можливо. Діагноз паратиреозу встановлюється на основі біохімічних показників (Wilhelm S.M. et al., 2016).

Слід застосовувати КТ або МРТ із внутрішньовенним контрастуванням перед оперативним лікуванням додатково до УЗД в окремих пацієнтів з підозрою на локально-регіонарне прогресування РЩЗ. МРТ/КТ – допоміжний метод для хворих із за грудинним зобом, морбідним ожирінням, поганим розгинанням ший; після видалення ЛВ ший; при підозрі на значну ретротрахеальну частину, на екстратиреоїдну інвазію; коли ЛВ збільшений, розташований позаду чи знизу; якщо недоступне якісне УЗД. МРТ із гадолінієм є хорошою альтернативою застосуванню йодовмісних контрастів у пацієнтів з тиреотоксикозом, багатовузловим зобом. Хоча якість МРТ погіршують ковтальні та дихальні рухи, цей метод є інформативнішим порівняно із КТ без контрасту при доопераційній візуалізації ЩЗ.

Допоміжний метод (еластографія) суттєво поступається УЗД за прогностичною значимістю. Дослідження не підходить пацієнтам з багатовузловим зобом, поєднаними вузлами (що зрослися), вузлами нижньої та задньої локалізації, ожирінням.

Доопераційне обстеження з позитронно-емісійною томографією (ПЕТ-КТ) із фтор-дезоксиглюкозою для первинної оцінки вузла ЩЗ не рекомендоване; воно може бути корисним за підозри на агресивний гістологічний варіант (низькодиференційований або анапластичний) РЩЗ. Чутливість ПЕТ-КТ до метастатичного ураження ЛВ є нижчою, ніж у КТ/МРТ.

Для хворих з гіпертиреозом УЗД і скінтиграфія не є основними методами обстеження, але важливі в диференціальній діагностиці та при обранні методу лікування після встановлення діагнозу гіпертиреозу за результатами серологічних тестів.

## Оцінка пацієнтів, котрі мають вузли ЩЗ

■ УЗД ший → вузли розміром <1 см не потрібно досліджувати далі, якщо немає ознак на користь малігнізації.

■ ТТГ у сироватці крові → ТТГ вище норми асоціюється з підвищеним РЩЗ, нижче норми – виконується радіонуклідне дослідження органа.

■ Скінтиграфія ЩЗ → «гарячі» вузли не потребують дообстеження (за словами спікера, це твердження є досить сумнівним).

■ ТАПБ – золотий стандарт диференціальної діагностики РЩЗ.

Із 2008 р. результати цитології ЩЗ, отриманої за допомогою ТАПБ, трактуються за класифікацією Bethesda System; останнє її оновлення відбулося в 2017 р.

«Перевіряючи базу даних нашого закладу та проаналізувавши понад 2000 випадків, я простежила одну закономірність: не рідкість, коли токсичні аденоми потім виявлялися в РЩЗ. Моя особиста думка: «гарячі» вузли також потребують дообстеження для виключення РЩЗ. Колись науковці помилково вважали, що хвороба Грейвса унеможливує рак; наразі це уявлення спростовано. Думаю, така сама доля очікує і «гарячі» вузли ЩЗ», – прокоментувала спікерка.

Невирішеними проблемами доопераційної діагностики залишаються:

- неінформативні мазки;
- діагностика фолікулярних кіст (диференціальна діагностика фолікулярної аденоми та карциноми, можливості інтраопераційної експрес-діагностики таких пухлин також обмежені);
- діагностика пухлин із В-клітин.

У деяких випадках рекомендовано молекулярне тестування (молекулярно-генетичне дослідження пунктату ЩЗ), яке проводиться й в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка».

## Тактика при виявленні цитологічно доброякісних вузлів

При верифікації цитологічно злоякісних вузлів показані оперативне втручання, лікування радіоактивним йодом тощо.

В разі виявлення цитологічно доброякісних вузлів рекомендується тактика спостереження (більшість вузлів класифікуються як Bethesda II і є безпечними). В рамках періоду спостереження рекомендується ліквідувати йододефіцит і нормалізувати рівень ТТГ (оскільки гормон стимулює проліферацію тиреоїдних клітин) до показника <2,5 мОд/л.

«Я раджу всім хворим з вогнищевими утвореннями ЩЗ призначити масову йодопротекцію, зокрема йодовану сіль. А пацієнтам, які мешкають у західних областях (західніше від м. Житомира), слід розглянути варіант індивідуальної йодопротекції, наприклад, призначення препарату Йодомарин<sup>®</sup> (компанія «Берлін-Хемі»). Пацієнтам з доброякісними твердими чи переважно твердими вузлами потрібно забезпечити адекватне споживання йоду. За рекомендаціями American Thyroid Association, у разі недостатнього надходження йоду з їжею необхідне щоденне доповнення дозою 150 мкг. Йодомарин<sup>®</sup> призначають у різних дозах залежно від віку та наявності факторів ризику. Підлітки, вагітні, жінки в період лактації повинні застосовувати препарат у вищій дозі. Для зниження рівня ТТГ рекомендую використовувати L-Тироксин», – зазначила Юлія Валеріївна.

Продовження на стор. .

## Вузловий зоб: сучасні погляди на діагностику та лікування

Продовження. Початок на стор. .

### Хірургічне лікування цитологічно доброякісних вузлів

Хірургічне лікування цитологічно доброякісних вузлів рекомендоване:

- ▶ за наявності значних симптомів місцевої компресії (як-от утруднене дихання або ковтання);
- ▶ в разі прогресивного збільшення розмірів вузла категорії Bethesda II (у щонайменше 2 вимірах на 20% з мінімальним збільшенням у 2 мм або при збільшенні об'єму вузла понад 50%); деякі спеціалісти розглядають резекцію вузлів Bethesda II розміром  $\geq 3$ -4 см через підвищений (у межах 5-23%) ризик малігнізації.

! **За бажанням пацієнта в разі наявності вузлів Bethesda II з безсимптомним перебігом з косметичних причин може виконуватися резекція ЩЗ.**

Для вузлів Bethesda III при прийнятті рішення щодо повторної біопсії та/або оперативного втручання слід враховувати клініку, радіологічні особливості та бажання пацієнта. Діагностична тиреоїдектомія та/або молекулярне тестування – прийнятні варіанти для пацієнтів з вузлами Bethesda IV. Тиреоїдектомія показана для вузлів ЩЗ  $>1$  см категорій Bethesda V та VI за даними цитології.

Пацієнтам з вузлами, недоступними для біопсії, слід рекомендувати оперативне втручання. Хворим, які перенесли  $\geq$ ТАПБ із неадекватними результатами (Bethesda I), слід запропонувати діагностичне хірургічне втручання. Для вузлів ЩЗ, що розташовані в недоступних для ТАПБ місцях (як і для деяких кіст ЩЗ), рекомендована хірургічна резекція з діагностичною метою (Eun N.L. et al., 2016; Woo S.H. et al., 2015).

Завершуючи виступ, Ю.В. Булдігіна презентувала 2 цікавих клінічних випадки, які демонструють надзвичайно важливу роль ретельного обстеження ЩЗ та використання сучасних методів діагностики відповідно до останніх зарубіжних рекомендацій.

#### Клінічний випадок 1

Пацієнт М., 39 років, був направлений до ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» з діагнозом «Багатовузловий зоб». **Скарги** на періодичне відчуття «грудки в горлі». Сімейний анамнез не обтяжений. Супутня патологія: хронічний холецистит. Неврологічні симптоми відсутні.

**Фізикальний огляд:** при пальпації ЩЗ в обох частках виявлялися вузли до 3 см, малорухомі, безболісні. Шийні ЛВ не збільшені. Частота серцевих скорочень (ЧСС) 70 уд./хв, артеріальний тиск (АТ) 120/75 мм рт. ст. Симптоми тиреотоксикозу не виявлялися.

**Показники лабораторних досліджень:** ТТГ 0,95 мОд/л,  $T_4$  вільний – 17,6 пмоль/л, іонізований кальцій – 1,14 ммоль/л.

**Інструментальні методи обстеження.** УЗД ЩЗ: у правій частці ЩЗ візуалізується утворення 32 мм правильної форми з нерівномірними гідрофільними межами, помірно гіпоехогенне, ехоструктура неоднорідна за рахунок наявності дрібних гіперехогенних вогнищ; у лівій частці – утворення 37 мм правильної форми з чіткими гідрофільними межами, тканина утворення ділянками гіпоехогенна, ехоструктура однорідна. Загалом ЩЗ значно збільшена в розмірах. Ехографічна картина відповідала змішаному багатовузловому зобу II ступеня.

ТАПБ/цитологічне дослідження: вузол правої частки ЩЗ – пухлина переважно мікрофолікулярної будови з атипією фолікулярного епітелію (BSRTC: IV); вузол лівої частки ЩЗ – пухлина із клітин Гюртле-Ашкеназі (BSRTC: IV).

**Лікування:** проведена тиреоїдектомія. Післяопераційний період минув без особливостей. Призначена замісна терапія препаратом L-Тироксин.

**Патогістологічний висновок:** права частка ЩЗ із вузлом – гюртлеклітинна (онкоцитарна) аденома ЩЗ; ліва частка ЩЗ із вузлом – гюртлеклітинна (онкоцитарна) аденома ЩЗ.

«В описаній ситуації цитологічна діагностика продемонструвала високу інформативність і точність», – зазначила спікерка.

#### Клінічний випадок 2

Пацієнтка П., 16 років.

**Скарги** відсутні. Сімейний анамнез не обтяжений.

**Фізикальний огляд:** при пальпації ЩЗ у правій частці виявляється щільний вузол до 3 см, нерухомий, безболісний. ЧСС 67 уд./хв., АТ 100/60 мм рт. ст.

**Показники лабораторних досліджень:** ТТГ 1,01 мОд/л,  $T_4$  вільний – 14,1 пмоль/л, іонізований кальцій – 1,08 ммоль/л.

**Інструментальні методи обстеження.** УЗД ЩЗ: у правій частці ЩЗ візуалізується утворення діаметром 30 мм правильної форми з чіткими гідрофільними межами, тканина частково гіпоехогенна, ехоструктура неоднорідна за рахунок множинних лінійних гідрофільних (васкулярних) структур.

ТАПБ/цитологічне дослідження: вузол правої частки ЩЗ розміром 30 мм – пунктувалося новоутворення з вираженою проліферацією та атипією фолікулярного епітелію (BSRTC: III).

Молекулярне тестування: BRAF-мутацію не виявлено.

**Лікування:** тиреоїдектомія, після втручання пацієнтку скерували на терапію радіоактивним йодом I-131, а згодом – призначили супресивну терапію препаратом L-Тироксин.

**Патогістологічний висновок:** права частка ЩЗ із вузлом – папілярна карцинома, інкапсульований фолікулярний варіант з інвазією у власну капсулу правої частки ЩЗ ( $T_2N_0M_0$ ); хронічний лімфоцитарний тиреоїдит; два ЛВ без ознак метастатичного ураження. Ліва частка – хронічний лімфоцитарний тиреоїдит.

Частою причиною вузлового зобу є дефіцит йоду, тому на перший план виходить адекватна профілактика йододефіциту за допомогою продуктів харчування й сучасних препаратів (зокрема, Йодомарину). Це дієва стратегія в попередженні появи функціональних порушень у пацієнтів із вузловими змінами ЩЗ, у хворих після оперативних втручань на ЩЗ. Окрім йодопрфілактики, пацієнтам із цитологічно доброякісними вузловими змінами ЩЗ показане застосування L-тироксину для нормалізації рівня ТТГ.

# L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



## Стабільність дози без лактози<sup>5</sup>

СКРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ  
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ  
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

### Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;

1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;

1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;

1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

**Побічні реакції.** Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

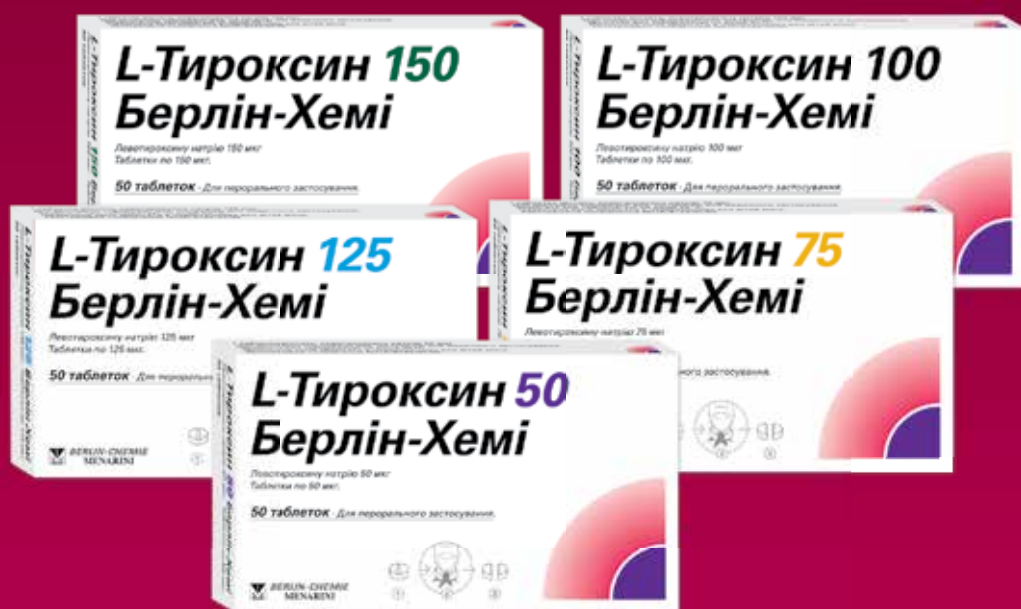
Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмБХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389



### Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ,  
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA\_THY\_12-2020\_V1\_PRESS. Матеріал затверджено 27.10.2020.



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**