

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

**СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ
УЗЛОВОГО ЗОБА**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2019

УДК 616.441-006.5-07-08(075.8)

ББК 54.15я73

С56

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 18.09.2019 г., протокол № 1

Авторы: д-р мед. наук, доц. И. М. Хмара; д-р мед. наук, проф. Т. В. Мохорт; канд. мед. наук, доц. Е. И. Шишко; канд. мед. наук, доц. Е. Г. Мохорт; д-р мед. наук, проф. А. П. Шепелькевич; канд. мед. наук И. К. Билодид

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Белорусской медицинской академии последипломного образования А. А. Романовский; каф. общей хирургии Белорусского государственного медицинского университета

Современная диагностика, лечение и мониторинг узлового зоба : учебно-методическое пособие / И. М. Хмара [и др.]. – Минск : БГМУ, 2019. – 26 с.

ISBN 978-985-21-0449-4.

Отражены взгляды на этиологию, патогенез, принципы диагностики, лечения и профилактики узлового зоба.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов лечебного и военно-медицинского факультетов, врачей-интернов, клинических ординаторов.

УДК 616.441-006.5-07-08(075.8)

ББК 54.15я73

ISBN 978-985-21-0449-4

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2019

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: «Узловая патология щитовидной железы».

Общее время занятия: 5 часов.

Среди всех заболеваний эндокринной системы по распространенности узловой зоб занимает первое место. Встречаемость данной патологии ассоциирована с йодным дефицитом, который присутствует в Республике Беларусь. В связи с этим необходимо представить систематизированные сведения по вопросам распространенности, диагностики, лечения и профилактики узлового зоба.

Цель занятия: изучить симптомы, методы клинического обследования, инструментальной и лабораторной диагностики, а также принципы лечения и профилактики узлового зоба.

Задачи занятия:

1. Усвоить трактовку понятия «узловой зоб».
2. Изучить причины заболевания.
3. Освоить комплексный характер диагностики.
4. Определиться в тактике ведения пациентов с узловым зобом.

Узловой зоб — очаговое образование в ткани щитовидной железы (ЩЖ), верифицированное методом пальпации, сонографии или любым другим методом, имеющее капсулу, размером более 10 мм (у взрослых).

Согласно МКБ–10 понятие узлового зоба включает следующие классы и кодируется следующим образом:

E04.1 Нетоксический одноузловой зоб

E04.2 Нетоксический многоузловой зоб

E05.1 Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом

E05.2 Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом

D34.0 Доброкачественное новообразование ЩЖ

D44.0 Новообразование ЩЖ неопределенного или неустановленного характера.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно существующим данным, при пальпаторном исследовании узловое образование в проекции ЩЖ (зоб) определяют у 3–7 % лиц, чаще у женщин (до 10 %), чем у мужчин (до 2 %). Выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) увеличивает вероятность диагностирования зоба до 20–76 %. При аутопсии узловые образования обнаруживаются в 50 % случаев и менее. Узловой зоб — собирательное понятие, включающее:

- узловой коллоидный зоб;
- узловую гиперплазию ЩЖ;

- кисту истинную (солитарную) или ложную;
- аденому любого строения (фолликулярную, гюртлеклеточную, оксифильно-клеточную), в том числе токсическую;
- аутоиммунный тиреоидит и диффузный токсический зоб с формированием ложных узлов или в сочетании с узловым зобом;
- кальцификаты;
- редкие формы узлообразования (туберкулез, сифилис, паратиреоидная киста, амилоидоз, актиномикоз, эктопия тимуса и др.);
- рак ЩЖ (РЩЖ): папиллярный, фолликулярный, медуллярный, плохо дифференцированный, недифференцированный или анапластический, ассоциированный с пороками развития и плоскоклеточной метаплазией, медуллярный, смешанный фолликулярно-медуллярный, онкоцитарный (В-клеточный, гюртлеклеточный), лимфома, тератобластома, метастазы рака из других органов.

Первичная заболеваемость узловым зобом в различных странах составляет 2,5–3,5 случая на 100 000 населения. Среди женского населения диагностируется у 3,5 случаев на 100 000, среди мужчин — 1,3 случая на 100 000.

В Республике Беларусь узловой зоб регистрируется значительно чаще: по данным 2018 г. первичная заболеваемость узловым зобом составила 143,1 случая на 100 000 населения и существенно не изменилась за последние 3 года. Так, в 2017 г. этот показатель составил 141,58 на 100 000 населения, а в 2016 г. — 147,07 на 100 000 населения. Распространенность узлового зоба находится в зависимости от методов и критериев диагностики.

Социальная значимость диагностики узлового зоба определяется риском тиреоидной карциномы. Среди случаев узлового зоба 1–1,5 % приходится на злокачественные новообразования. Прогноз при раке ЩЖ носит благоприятный характер, и смертность вследствие тиреоидной карциномы составляет менее 0,5 % среди всех случаев смерти от всех злокачественных новообразований.

По данным Белорусского канцер-регистра, ежегодно диагностируется более 1100 случаев рака ЩЖ (табл. 1).

Таблица 1

Основные статистические показатели заболеваемости и смертности при тиреоидном раке в Республике Беларусь (О. Г. Суконко и соавт., 2016)

Показатель	2011 г.	2016 г.
Число вновь выявленных случаев заболевания	1159	1255
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	12,2	13,2
Смертность на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	0,5	0,5
Отношение смертности к заболеваемости (интенсивные показатели), %	4,1	3,8

Как видно из табл. 1, смертность в республике не превышает регистрируемого показателя по другим странам. Соотношение смертности и заболеваемости среди пациентов этой группы составляет не более 4 %.

В связи с этим при высокой распространенности узлового зоба и относительно небольшом проценте злокачественных новообразований важно иметь четкие критерии диагностики и порядок наблюдения для исключения избыточной и непоказанной хирургической активности с одной стороны, а с другой — повышения качества диагностики с целью снижения смертности при тиреоидном раке.

ПАТОГЕНЕЗ

Развитию узлового зоба способствуют йодный дефицит, недостаток микроэлементов (селен, железо, марганец, медь, цинк, кобальт, молибден), избыточное поступление солей тяжелых металлов (литий, свинец, цинк, медь, сурьма, кадмий и др.), воздействие ионизирующего излучения или токсических веществ, прием лекарственных средств (лития карбонат, препараты брома, натрия нитропруссид, карбамазепин, фенобарбитал, вальпроевая кислота, фенитоин и пр.), вирусные и хронические бактериальные инфекции, стрессы, нарушения режима питания, сна и бодрствования, избыточные физические нагрузки, систематическое переохлаждение, частая смена климата. Доказано влияние гойтрина (органическое соединение корнеплодов и злаковых), гликозидов синильной кислоты (маниока и капусты), а также фенолов, фталатов, пиридинов и ароматических углеводородов на развитие зоба, в том числе узлового.

В регионах с йодным дефицитом доля узлового коллоидного зоба составляет 75–90 % от всех узловых образований ЩЖ. При дефиците йода тиреотропный гормон (ТТГ), инсулиноподобный фактор роста 1-го типа (ИФР-1), эпидермальный ростовой фактор, фактор роста фибробластов, трансформирующий ростовой фактор β , активаторы Na^+/K^+ -АТФаза (Na^+/I^- -симпорт) и/или тиреоидной пероксидазы, моноаминоксидазы, NADPH-цитохром-с/сyt-с/редуктазы оказывают опосредованное влияние на пролиферативную активность тиреоцитов. Отдельные клетки обладают повышенной чувствительностью к их влиянию, что определяет их преимущественную гиперплазию и/или рост. Развивается очаговая гиперплазия с некрозами и кровоизлияниями. Очаговая гиперплазия может возникать из клона клеток, сохраняющих (горячий узел) или утрачивающих (холодный узел) способность накапливать йод, а также из клеток, секретирующих тиреоглобулин (коллоидный зоб), или из клеток, не синтезирующих тиреоглобулин (микрофолликулярный зоб).

В основе автономного роста и функционирования узлов ЩЖ могут лежать мутации онкогена Gsp (кодон 12, 13, 61), приводящие к активации синтеза GS-белка клеточных мембран, в том числе вне зависимости от уровня ТТГ. Наиболее часто данные мутации встречаются в случаях многоузлового зоба. В некоторых семьях с многоузловым зобом диагностируют мутации гена тиреоглобулина. Под влиянием ТТГ и факторов роста возможно увеличение экспрессии мутированных ядерных белков C-мус и C-fos, обнаруживаемых в аденомах и карциномах ЩЖ. В развитии опухолей ЩЖ принимают участие эндогенные ростовые факторы (ТТГ, ИФР-1), мутации генов (H-ras, K-ras, N-ras), PTC/RET онкогена, не исключается также генетическая предрасположенность. Мутация гена C-мус сочетается с фолликулярным и медуллярным раком ЩЖ, гена Ras (K-, H-, N-Ras) — с фолликулярной карциномой. Мутации ядерного фосфопротеина p53, локализованного на хромосоме 17, ингибирующего клеточный рост и трансформацию, вызванную различными онкогенами, ведут к злокачественному перерождению. Предполагается, что в онкогенезе ЩЖ одновременно участвуют несколько протоонкогенов (C-мус, C-fos, Ras, RET, Ntrk1) и p53.

Узловые образования в ЩЖ могут быть одним из проявлений множественной эндокринной неоплазии, семейного полипоза кишечника (мутация гена, локализованного на хромосоме 5q21), синдрома Коудена.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В табл. 2 приводится классификация зоба в зависимости от размера ЩЖ и наличия узловых образований.

Таблица 2

Классификация зоба и узловых новообразований на основании пальпаторных данных (ВОЗ, 2001)

Наличие зоба	Критерии
Зоба нет, степень 0	Объем каждой доли ЩЖ не превышает размеров дистальной фаланги большого пальца обследуемого
Зоб 1-й степени	Определяется увеличение долей ЩЖ пальпаторно, не определяется визуально (железа не видна при нормальном положении шеи)
	Пальпируется узловое образование в ЩЖ
Зоб 2-й степени	Виден при нормальном положении шеи (ad oculos)

Таким образом, диагностирование узлового образования ЩЖ определяет наличие у пациента зоба 1-й степени даже при пальпаторно не увеличенных размерах долей. Значимость данной классификации невысока, так как пальпаторное определение размеров ЩЖ и узловых образований точнее при проведении сонографического исследования.

По количеству очаговых образований выделяют:

1. Мононодозный, или солитарный, узел — единственное инкапсулированное образование в ЩЖ.

2. Полинодозный, или многоузловой, зоб — два и более узловых образования.

3. Диффузно-узловой зоб — наличие одного и более узловых образований в сочетании с увеличением ЩЖ.

По природе узловые образования в проекции ЩЖ разнообразны (см. выше).

С 2000 г. в Республике Беларусь в структуре рака ЩЖ 95,7 % приходится на папиллярный рак и 2,53 % — на медуллярный. Остальные формы тиреоидной карциномы наблюдаются в единичных случаях.

К агрессивным или потенциально агрессивным формам папиллярного рака относятся: диффузно-склеротический рак; высоко- или столбчатоклеточный; солидный; мезонефроидный, папиллярный с фасциитоподобной стромой; папиллярный с инсулярным компонентом; папиллярный в сочетании с плоскоклеточной или мукоэпидермоидной карциномой; папиллярный в сочетании с веретенклеточной и/или гигантоклеточной карциномой любые варианты с экстратиреоидным распространением (даже минимальным) (табл. 3).

Таблица 3

Гистологические варианты рака ЩЖ, регистрируемые по данным Белорусского канцер-регистра (О. Г. Суконко и соавт., 2016)

Рак	Варианты
Папиллярный	Фолликулярный; макрофолликулярный; онкоцитарный; светлоклеточный, мезонефроидный (hobnail); диффузно-склеротический; высококлеточный; столбчатоклеточный; солидный; крибриформный (крибриформно-морулярный); папиллярный с фасциитоподобной стромой; папиллярный с инсулярным компонентом; папиллярный с плоскоклеточной или мукоэпидермоидной карциномой; папиллярный с веретенклеточной и гигантоклеточной карциномой; папиллярный рак в комбинации с медуллярной карциномой; папиллярная микрокарцинома
Фолликулярный	Микроинвазивный (только с инвазией капсулы или с инвазией капсулы и единичных кровеносных сосудов); макроинвазивный (без капсулы); ангиоинвазивный (более 4 мелких кровеносных сосудов в капсуле опухоли и/или инвазия крупных кровеносных сосудов за пределами капсулы опухоли). По клеточному составу может быть типичным, онкоцитарным или светлоклеточным, смешанным
Плохо дифференцированный	Микроинвазивный; макроинвазивный; инсулярный; солидно-трабекулярный
Анапластический	Веретенклеточный; гигантоклеточный; полиморфноклеточный; сквамозный

Рак	Варианты
Рак, ассоциированный с пороками развития и плоскоклеточной метаплазией	Плоскоклеточный, мукоэпидермоидный, склерозирующий мукоэпидермоидный рак с эозинофилами, слизистый, веретенноклеточный, эпителиальная опухоль с тимической дифференцировкой (SETTLE), рак с тимической дифференцировкой (CASTLE)
Медуллярный	Классический (с амилоидозом стромы, продукцией кальцитонина), атипический (повышен уровень кальцитонина в крови, но в клетках опухоли кальцитонин не экспрессируется)
Смешанный медуллярно-фолликулярный	Клетки опухоли приблизительно в равной пропорции экспрессируют кальцитонин и тиреоглобулин

Формы узлообразования, обусловленные туберкулезом, сифилисом, амилоидозом, актиномикозом и др., встречаются казуистически редко.

Таким образом, существует множество причин, приводящих к формированию очаговых структурных образований в ткани ЩЖ, которые разнятся по своему прогнозу в отношении жизни пациента, что определяет необходимость обследования.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Наиболее часто различный по этиологии узловой зоб протекает бессимптомно. Возможны медленно прогрессирующие жалобы на чувство давления в шее, особенно при подъеме и опускании головы, затрудненное глотание. Подобные симптомы имеют место чаще при большом размере зоба и/или его загрудинном расположении. Редко возникают диспноэ, кашель или осиплость голоса, которые развиваются вследствие сдавления трахеи и/или возвратного гортанного нерва, как правило, в результате прогрессирования неопластического процесса. В случаях, когда пациент отмечает изменение голоса, следует провести ларингоскопию для определения подвижности голосовых связок.

Острая боль наиболее часто может быть обусловлена кровоизлиянием в кистозную полость. Вместе с тем постепенное и болезненное увеличение в проекции ЩЖ требует исключения неопластического узлового образования или лимфомы.

Возможной причиной обращения могут быть симптомы, обусловленные развитием нарушения функционального состояния ЩЖ — гипотиреоза или тиреотоксикоза.

Для выявления узлового зоба используется пальпация ЩЖ с определением размеров железы, ее консистенции, подвижности, наличия узловых образований (одиночный или множественный, доминирующий узел), а так-

же пальпация шейных лимфатических узлов. Пальпаторная характеристика узлового образования ЩЖ включает указание локализации (доля, перешеек), плотности (эластичное, плотное, неоднородное), размера пальпируемого образования. В ходе пальпации следует оценить болевые ощущения в области шеи, наличие уплотнений. При пальпации оцениваются все группы шейных лимфатических узлов.

Для выявления клинических признаков нарушения оттока крови по яремным венам в случаях больших размеров зоба проводится проба Пембертона: цианоз и отек лица, а также расширение вен при подъеме рук над головой.

Следует помнить о том, что узловой зоб может быть обусловлен развитием медуллярной карциномы или быть проявлением паранеопластического синдрома. Последний включает синдром гиперкортицизма (АКТГ-продуцирующую опухоль) или карциноидный синдром с диареей или вазомоторными проявлениями (приливы). Нельзя забывать о возможном сочетании с феохромоцитомой при множественной эндокринной неоплазии (МЭН) типа II (2А — синдром Сиппла и 2В — синдром Горлина, наследуемые как аутосомно-доминантный признак). У этой группы пациентов необходимо обратить внимание на наличие таких признаков, как приступы возбуждения, страха, сердцебиение или нарушение сердечного ритма, повышение артериального давления (АД), дрожь, тремор. При наличии гамартом следует провести обследование пациента для выявления узловых образований в ЩЖ. В группу повышенного внимания по узловому зобу входят пациенты с полипозом кишечника или синдромом Коудена.

Наследственная предрасположенность характерна для медуллярного рака ЩЖ в 20–30 % всех выявленных случаев. Заболевание может проявляться самостоятельной патологией — семейная форма медуллярного рака ЩЖ — либо встречаться в составе наследственных синдромов МЭН: МЭН2А или МЭН2В. Следует отметить, что в 37 % случаев прослеживается наследственный характер при папиллярном и фолликулярном раке ЩЖ, который может быть как изолированной патологией, так и быть составляющей таких наследственных синдромов, как Гарднера, Коудена, Пейтца–Егерса и др. (табл. 4).

Таблица 4

Синдромы, ассоциированные с наследственным раком ЩЖ

Синдром	Ген	Основные клинические проявления
Наследственный медуллярный рак ЩЖ	RET	Медуллярный рак ЩЖ
МЭН 2А (синдром Сиппла)	RET	Медуллярный рак ЩЖ Феохромоцитома надпочечников Гиперплазия паращитовидных желез

Синдром	Ген	Основные клинические проявления
МЭН 2В (синдром Горлина)	RET	Медуллярный рак ЩЖ Феохромоцитома надпочечников Нейрофиброматоз слизистых оболочек/ЖКТ Марфаноидные изменения тела Пороки развития скелета Поражение глаз
Синдром Гарднера	APC	Диффузный полипоз кишечника с развитием доброкачественных/злокачественных опухолей ЖКТ Рак ЩЖ, кривориформный вариант Рак желчного пузыря/протоков Доброкачественные опухоли кожи/мягких тканей/ костей (остеомы, фиброматоз и т. п.)
Синдром Коудена	PTEN	Множественные гамартомы ЖКТ Рак ЩЖ Рак молочной железы Поражение кожи/слизистых оболочек Доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы Макроцефалия/задержка умственного развития
Синдром Пейтца–Егерса	STK11	Гамартомы ЖКТ Меланиновая пигментация кожи/слизистых Рак ЩЖ Злокачественные опухоли ЖКТ/органов репродуктивной системы/поджелудочной железы
Карни-комплекс	PRKARIA	Поражение кожи/слизистых оболочек (лентигоноз, миксомы, голубые и эпителиоидные невусы) Миксомы сердца Первичная пигментная нодулярная надпочечниковая дисплазия (ППННД) Сертолиомы Соматотропинома Опухоли молочной железы Рак ЩЖ/множественный узловой зоб Псаммозные меланотические шванномы Остеохондромикома

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Для определения тактики ведения пациента с узловым зобом необходимо провести анализ факторов, увеличивающих вероятность диагностирования неоплазии и уточняющих причину заболевания:

- возраст пациента (младше 14 лет и старше 70 лет);

- регион проживания (наличие йодного дефицита, в Республике Беларусь ликвидирован);
- наличие у родственников заболеваний ЩЖ (особенно важно в семьях, в которых был диагностирован медуллярный рак или МЭН 2-го типа, папиллярный рак, акромегалия, полипоз кишечника или синдром Коудена);
- воздействие ионизирующего излучения и/или проведение лучевой терапии (радиойодтерапия, гамма-терапия, повторные рентгеновские обследования);
- наличие ранее диагностированных злокачественных заболеваний;
- скорость роста образования, особенно на фоне эутиреоза или невысоких уровней ТТГ (менее 1 мМЕ/л);
- наличие жалоб на дисфагию, дисфонию, диспноэ;
- симптомы гипо- или гипертиреоза;
- использование амиодарона (кордарона), йодсодержащих препаратов, в том числе контрастных веществ;
- пальпация плотного по консистенции и/или малоподвижного узлового образования в ЩЖ.

Прогноз менее благоприятен у лиц мужского пола.

Визуализация

УЗИ ЩЖ рекомендуется пациентам:

- с высоким риском рака ЩЖ;
- пальпируемыми узловыми образованиями;
- лимфаденопатией.

УЗИ является обязательным условием динамического ведения пациентов с узловым зобом.

При проведении УЗИ оцениваются подвижность железы, размеры железы и визуализируемых узловых образований; дается характеристика эхогенности и эхоструктуры ткани железы; выполняется визуализация лимфатических узлов и оценивается их локализация, эхогенность.

При описании узлов ЩЖ определяется расположение узлового образования, дается характеристика его эхогенности и эхоструктуры, контура, наличия кальцинатов, васкуляризация.

Около 50 % случаев приходится на неоплазии до 1 см в диаметре, 30 % — на опухоли размером 1,1–2,0 см.

Наличие эхонегативной тени («хвоста кометы») или кальцинированной капсулы у очагового образования свидетельствует о низкой вероятности его озлокачествления.

К ультразвуковым признакам злокачественности узлового образования следует относить:

- гипоехогенный характер;
- нечеткий, неровный контур;
- преобладание вертикального размера узла над горизонтальным;
- наличие микрокальцинатов;
- обусловленное наличием узлового образования изменение капсулы;
- хаотичные внутринодулярные сосудистые пятна.

Вместе с тем специфичность выявления снижения эхогенности узла (гипоехогенный) для неопластического процесса колеблется от 41,4 до 92,2 %, присутствие микрокальцинатов — 44,2–95 %, нечеткость контура — 48,3–91,8 % и хаотичное усиление перинодулярного и/или нодулярного кровотока — до 80 %.

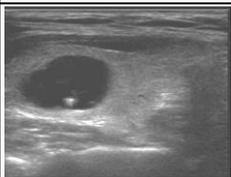
Сосуществование 2 признаков, подозрительных на озлокачествление, значительно увеличивает вероятность риска тиреоидной карциномы, а риск наличия рака у пациентов с солитарными и множественными узлами ЩЖ одинаков.

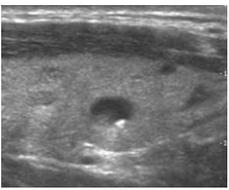
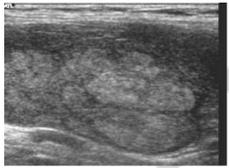
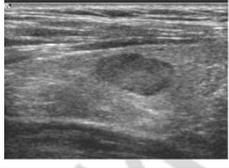
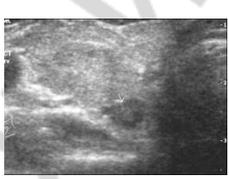
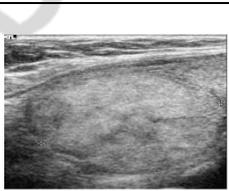
Е. Horvath и соавт. в 2009 г. была предложена ультразвуковая классификация узловых образований ЩЖ TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Database System), которую авторы разработали на основании сопоставления УЗИ результатов 1959 случаев узлового зоба с данными морфологического исследования операционного материала и результатов ТАБ (табл. 5). Данная система позволяет количественно стратифицировать риск рака на 5 степеней — от нет риска (1) до рака (5).

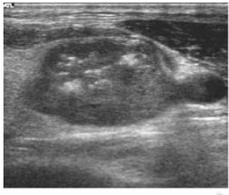
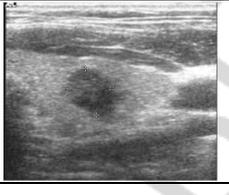
По результатам проведенного Xi Wei (Head Neck, июнь 2016) метаанализа TI-RADS чувствительность и специфичность этого диагностического инструмента составили 0,79 и 0,71 соответственно; это указывает на то, что категории TI-RADS являются перспективным инструментом для оценки доброкачественных и злокачественных узлов ЩЖ и для принятия решения о дальнейшей биопсии.

Таблица 5

Градация узлов ЩЖ по шкале TI-RADS в зависимости от вероятности злокачественности

Категория TI-RADS	Ультразвуковая характеристика узлового образования	Тип узла	УЗИ картина	Вероятность злокачественности	Показания к ТАБ
1	Норма	Нет		0	Нет
2	Анэхогенное, с гиперэхогенным включением («хвост кометы»), аваскулярное	Коллоидный узел 1-го типа		0	Нет

Категория TI-RADS	Ультразвуковая характеристика узлового образования	Тип узла	УЗИ картина	Вероятность злокачественности	Показания к ТАБ
2	Без капсулы, с четким контуром, смешанной структуры, с гиперэхогенными включениями, «губчатый узел», васкуляризированное	Коллоидный узел 2-го типа		0	Нет
2	Гипер- или изоэхогенное, частично инкапсулированное, с периферической васкуляризацией; на фоне тиреоидита Хашимото	Псевдоузел Хашимото 1-го типа		0	Нет
3	Гипоэхогенное, с четким контуром, солидное или смешанное, возможно с кальцинатами, с выраженной васкуляризацией	Коллоидный узел 3-го типа		Менее 5 %	Да
3	Без капсулы, с неровным контуром, изоэхогенное, смешанной структуры, солидное, с гиперэхогенными включениями, васкуляризированное	Коллоидный узел 4-го типа		Менее 5 %	Да
3	Инкапсулированное с неровным контуром, гипоэхогенное, частично с периферической васкуляризацией, на фоне зоба Хашимото	Псевдоузел Хашимото 2-го типа		Менее 5 %	Да
3	Имеет капсулу, с выраженным жидкостным компонентом, пристеночными солидными разрастаниями, васкуляризированное	Кистозный		5–10 %	Да
4А	Гипер-, изо- или гипоэхогенное, с выраженной капсулой, содержащее кальцинаты (циркулярные или микрокальцинаты), гипervasкуляризированное	Подозрительный на злокачественный		10–80 %	Да

Категория TI-RADS	Ультразвуковая характеристика узлового образования	Тип узла	УЗИ картина	Вероятность злокачественности	Показания к ТАБ
4B	Гипо-, изо- или гиперэхогенное, с неровным контуром, без четкой границы с нормальной паренхимой, с микрокальцинатами, шейные лимфоузлы структурно изменены	Злокачественный		90 %	Да
4B	Гипоэхогенное, без четкого контура, с микрокальцинатами, вертикально ориентированное, гиповаскуляризованное	Злокачественный		90 %	Да
5	Узел, злокачественность которого доказана предыдущей биопсией	Злокачественный		100 %	Да

Каждому ультразвуковому признаку с учетом его характеристики присваивается балл, и их суммирование позволяет отнести визуализируемые образования к категории TI-RADS и определить врачебную тактику (табл. 6, 7).

Цель градирования узлового зоба по классам TI-RADS — определение целесообразности проведения ТАБ.

Таблица 6

Количественные ультразвуковые характеристики узловых образований ЩЖ [12]

№ п/п	Признак	Характеристика параметра	Метод оценки, балл
1	Форма	Правильная (соответствует форме эллипса или круга и «шире, чем выше»)	0
		Неправильная (не соответствует форме эллипса или круга и «выше, чем шире»)	3
2	Эхогенность	Анэхогенная	0
		Гиперэхогенная (выше середины серой шкалы аппарата) или изоэхогенная (соответствует середине серой шкалы аппарата)	1
		Гипоэхогенная (ниже середины серой шкалы аппарата)	2
		Выраженно гипоэхогенная	3
3	Эхоструктура	Кистозная или почти полностью кистозная	0
		Губчатая	0
		Солидно-кистозная	1
		Солидная или почти полностью солидная	2

№ п/п	Признак	Характеристика параметра	Метод оценки, балл
4	Включения	Не визуализируются или артефакты типа «хвоста кометы»	0
		В виде глыбок (крупные, более 1 мм, могут образовывать скопления в центре и по периферии)	1
		Неопределенной формы (в виде точек менее 1 мм) или обызвествление	2
		Точечные (в виде точек менее 1 мм)	3
		В виде пар линий (мелкие, менее 1 мм, располагающиеся линейно и парно)	5
5	Контур (рекомендуется применять Крм = P1/P2)	Ровный и четкий (Крм более 0,85)	0
		Относительно четкий (Крм 0,80 – 0,85) и/ или неровный, дольчатый	2
		Нечеткие (Крм менее 0,85) или экстратиреоидное распространение	3

Таблица 7

Интерпретация категории TI-RADS по результатам УЗИ и тактика в отношении ТАБ

Категория TI-RADS	Сумма баллов по данным УЗИ ЩЖ	Примечание	Тактика в отношении ТАБ и дальнейшее наблюдение
TI-RADS 1	0	Патологии не выявлено	Не показана
TI-RADS 2	2	Без подозрения на злокачественное	Не показана Наблюдение 1 раз в год дважды При отсутствии роста узла — 1 раз в 2 года
TI-RADS 3	3	Вероятно доброкачественное образование	Показана при размере узла ≥ 25 мм При размере ≥ 15 мм показано наблюдение с контролем через 3 и 6 месяцев
TI-RADS 4	4–6	Неопределенный потенциал злокачественности	Показана при размере узла ≥ 10 мм При размере узла ≥ 5 мм показано наблюдение
TI-RADS 5	7	Высокий риск злокачественности	Показана при любом размере узла

Следует отметить, что, по данным Белорусского канцер-регистра, у 54,6 % пациентов рак ЩЖ выявляется при размерах узла менее 10 мм (микрокарцинома).

ТОНКОИГОЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ

В связи с тем, что рак ЩЖ встречается в 5–6,5 % случаев пальпируемых узлов и в 5,4–7,7 % случаев непальпируемых узловых образований железы, ТАБ является важнейшим этапом диагностики узлового зоба.

ТАБ с последующим цитологическим исследованием проводится:

а) при диаметре узла ≥ 10 мм солидной или гипозоногенной структуры (TI-RADS 3).

б) в случае любого размера узла (в т. ч. < 10 мм или TI-RADS 4–5):

– при подозрении на злокачественное новообразование и/или наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы по данным УЗИ (нечеткий контур, наличие микрокальцината, интра- или перинодулярный кровоток, наличие увеличенных шейных лимфатических узлов, подобных по эхоструктуре ткани ЩЖ).

– наличии в анамнезе: облучения шеи в детском или подростковом возрасте, высокодифференцированного рака ЩЖ или МЭН 2-го типа у родственников первой линии, операций по поводу рака ЩЖ, повышенного уровня кальцитонина при отсутствии дополнительных факторов для его повышения;

– прогрессировании (быстром росте) ранее выявленного узлового образования в ЩЖ;

– наличии в анамнезе медицинского облучения;

– воздействии ионизирующего излучения, особенно в возрасте до 20 лет;

– выполнении радиойодтерапии с дозой облучения в 1 Гр и более при пересчете на ЩЖ;

– опухоли другой локализации с возможным метастазированием в ЩЖ;

– следующих результатах объективного осмотра: плотная консистенция опухоли ЩЖ, фиксация к окружающим тканям, шейная лимфаденопатия, дисфагия, паралич голосовых связок;

– визуализации при позитронно-эмиссионной томографии с введением 18-флюородезоксиглюкозы (ПЭТ) очаговых образований в ткани ЩЖ, т. к. в 50 % случаев они являются злокачественными.

Рутинно ТАБ не рекомендуется для узлов, которые являются функциональными на сцинтиграфии.

При выполнении под ультразвуковым контролем ее чувствительность колеблется от 65 % до 98 %, специфичность от 72 % до 100 %. Ложноположительные результаты составляют до 7 % и ложноотрицательные — 1–11 %. Вероятность получения ацеллюлярного аспирата достигает 8 %.

Наиболее часто (до 90 % случаев) диагностируется доброкачественный характер узловых образований ЩЖ. Двукратное получение аспирата

увеличивает этот показатель до 98 % и снижает вероятность получения ложноотрицательного результата до 1,2 %. В связи с этим рекомендуется аспирация материала из нескольких мест узла. Особенностью проведения ТАБ при солидно-кистозных узлах ЩЖ является необходимость проведения ТАБ как солидного компонента, так и аспирование жидкости.

УЗИ ЩЖ в сочетании с ТАБ являются единственно достоверными методами диагностики злокачественных новообразований.

Интерпретация результатов ТАБ. Пунктат считается информативным, если содержит 6 и более групп из 10 и более клеток тиреоидного эпителия. Для интерпретации результатов цитологического исследования по материалу ТАБ оптимально использование системы оценки Bethesda (табл. 8).

Таблица 8

Интерпретация цитологического исследования результатов по материалу ТАБ согласно критериям Bethesda (2017) и тактика последующего ведения

Диагноз	Значение	Примечание	Риск развития рака	Тактика ведения
Bethesda-1	Материала недостаточно для диагностики: коллоид содержимое кисты, ацеллюлярный или малое количество клеток в аспирате	Материал получен с методическими ошибками или представлен недостаточным количеством фолликулярных клеток (коллоид, единичные клетки фолликулярного эпителия; элементы крови; единичные голые ядра или некротически измененная ткань)	5–10 %	Повторить в течение 3 месяцев
Bethesda-2	Доброкачественная опухоль/опухолеподобное заболевание: доброкачественный фолликулярный узел; хронический лимфоцитарный тиреоидит; гранулематозный (подострый тиреоидит) в сопоставлении с клиническими данными	Негативный в плане злокачественности	0–3 %	Клиническое и ультразвуковое наблюдение с 2 последовательными отрицательными результатами прогрессии

Диагноз	Значение	Примечание	Риск развития рака	Тактика ведения
Bethesda-3	Клеточная атипия или измененные фолликулярные клетки неопределенного потенциала злокачественности	Атипия, атипическая пролиферация фолликулярных клеток/ фолликулярные пролифераты неопределенного злокачественного потенциала	10–30 %	Повторная ТАБ, молекулярное исследование или гемитиреоидэктомия
Bethesda-4	Фолликулярная опухоль или подозрение на фолликулярную опухоль	Фолликулярная опухоль или опухоль из оксифильных* клеток	25–40 %	Молекулярное исследование, гемитиреоидэктомия
Bethesda-5	Подозрение на рак	Подозрительный на злокачественную опухоль, но не до конца отвечающий критериям вынесения окончательного цитологического заключения о наличии рака	50–75 %	Гемитиреоидэктомия или субтотальная тиреоидэктомия
Bethesda-6	Злокачественный: – папиллярный рак – медулярный рак – низкодифференцированная карцинома – анапластический рак – сквамозный рак – смешанный рак – метастатический рак – неходжкинская лимфома – другие	Очевидные признаки рака ЩЖ или метастазов других опухолей	97–99 %	Гемитиреоидэктомия или субтотальная резекция ЩЖ

* Оксифильная клетка также носит название онкоцит, клетка Ашкенази, клетка Гюртле

При визуализации сомнительного по природе узла ЩЖ при сочетании с регионарной лимфаденопатией рекомендуется выполнение ТАБ как узлового образования, так и увеличенных лимфатических узлов. Геморрагический аспират настораживает в отношении карциномы.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ УЗЛОВ ЩЖ

Сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc или ^{131}I проводится:

- для диагностирования функциональной автономии в случае моно- или полинодозного зоба в регионах с достаточной обеспеченностью йодом при снижении уровня ТТГ ниже нормальных значений или нормальных уровнях ТТГ в йоддефицитных регионах;
- установления вариантов тиреотоксикоза (истинный, деструктивный, искусственный);
- выявления эктопии ткани ЩЖ;
- установления за груди́нного зоба;
- установления приемлемости проведения радиойодтерапии;
- после хирургического лечения папиллярного рака ЩЖ в случае тотальной тиреоидэктомии — для выявления остаточной тиреоидной ткани и метастазов.

Для моно- или полинодозного узлового зоба характерна неоднородная картина с наличием очагов пониженного и повышенного накопления изотопа.

В зависимости от способности накапливать изотоп узловые образования подразделяются на «горячие» (накапливающие) и «холодные» (не захватывают) (рис. 1).

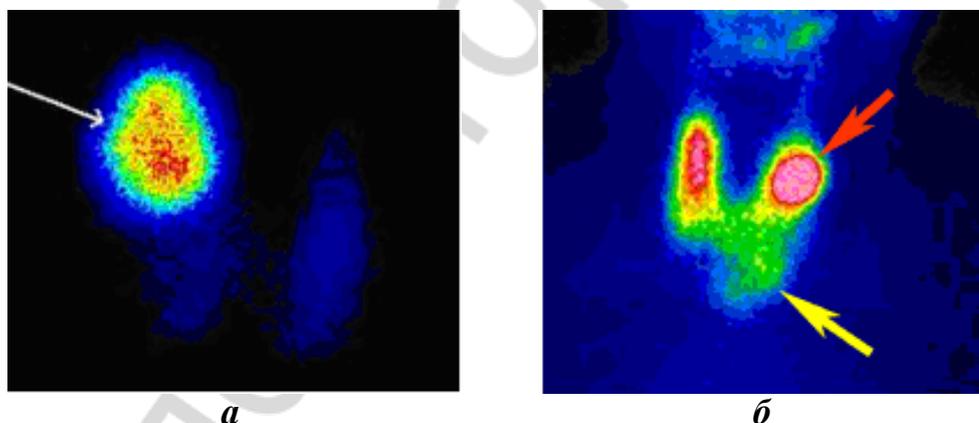


Рис. 1. Сцинтиграфия ЩЖ:

a — «горячий» узел ЩЖ; *б* — «горячий» и «холодный» узлы ЩЖ

Рентгенологическое исследование показано при наличии зоба больших размеров или симптомов компрессии трахеи и пищевода. Рекомендуется проведение исследования грудной клетки с контрастированием пищевода.

МРТ или КТ исследования используются у пациентов с загрудинным зобом или зобом больших размеров для оценки степени компрессии трахеи.

При обнаружении узлов ЩЖ в ходе выполнения МРТ или КТ исследования проводят УЗИ для определения показаний к биопсии. Визуализация узловых образований в ЩЖ при выполнении ПЭТ с введением 18-флюорозедоксиглюкозы всегда предполагает их злокачественный характер и требует проведения ТАБ.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные методы исследования используют для исключения тиреоидной дисфункции в случаях узлового зоба. На первой стадии определяют концентрацию ТТГ в сыворотке крови. При диагностировании повышенного уровня ТТГ выполняется исследование уровня антител к тиреоидной пероксидазе и свободной фракции тироксина (св. Т4) для исключения гипотиреоза. При содержании ТТГ в сыворотке крови более 6 мМЕ/л риск возрастает в 3 раза.

В случае определения содержания ТТГ ниже значений референтной нормы необходимо исследование уровня свободной фракции тироксина, а далее по показаниям, — свободного трийодтиронина (св. Т3) для оценки функционального состояния ЩЖ. Установлено, что при уровнях ТТГ ниже значений референтной нормы (менее 0,3 мМЕ/л), вероятность диагностирования карциномы крайне невелика.

Оценка уровней антител к тиреоидной пероксидазе и рецепторам ТТГ проводится для дифференциального диагноза, причем уровень антител к рецепторам ТТГ целесообразно исследовать у пациентов со сниженным уровнем ТТГ. Определение уровня антител к тиреоглобулину обосновано при визуализации диффузных изменений структуры ЩЖ, характерных для аутоиммунного тиреоидита, в случае определения титра антител к тиреоидной пероксидазе в пределах референтной нормы.

Исследование кальцитонина в сыворотке крови целесообразно у пациентов с солидными узловыми образованиями и анамнезом, отягощенным по медуллярному раку. Повышение уровня кальцитонина является маркером медуллярной карциномы: базальный уровень кальцитонина > 100 пг/мл или стимулированный (быстрое (за 10 минут) внутривенное введение кальция глюконата 25 мг/кг или 2,3 мг/кг в 0,9 % растворе NaCl) > 100 нг/л свидетельствуют о высоком риске медуллярного рака.

ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ С УЗЛОВЫМ ЗОБОМ

При выявлении узлового зоба медикаментозное лечение неэффективно, поэтому рекомендуется динамический мониторинг. Методом лечения является хирургический, показания для которого ограничены рекомендуемым объемом хирургического лечения.

Показания к хирургическому лечению:

- выявление признаков рака или фолликулярной (гюртлеклеточной, оксифильноклеточной) неоплазии по данным ТАБ;
- доказанные признаки компрессии органов шеи;
- декомпенсированная функциональная автономия ЩЖ («горячий» узел или узлы);
- положительный симптом Пембертона — расширение вен шеи и покраснение лица при поднятии рук;
- быстрый рост узла (0,5 см за 6 месяцев) и/или изменение его ультразвуковых характеристик при выявлении увеличенных регионарных лимфатических узлов изоэхогенного характера и неопределенном результате ТАБ.

В случае первичного выявления узлового зоба у беременной женщины выполняется ТАБ. При диагностировании по данным ТАБ фолликулярной или подозрительной к злокачественной опухоли целесообразно отложить хирургическое лечение на срок после родоразрешения. Если принято решение о выполнении оперативного лечения, то предпочтительным сроком для хирургического вмешательства является 2 триместр беременности.

В случае принятия решения о хирургическом лечении объем вмешательства определяется природой узлового зоба и его локализацией.

Гемитиреоидэктомия выполняется с удалением перешейка в случаях диагностирования солидного узла или полинодозного узлового зоба с локализацией в одной доле, а также у пациентов с предполагаемой по результатам ТАБ и подтвержденной в ходе вмешательства срочного гистологического исследования фолликулярной опухоли, гюртлеклеточной аденомы.

Тотальная или субтотальная тиреоидэктомия производится у пациентов с полинодозным узловым зобом в случае диагностирования узловых образований в обеих долях, перешейке.

Пациентам, у которых в предоперационном периоде диагностирована неоплазия, проводится тиреоидэктомия с центральной лимфатической диссекцией, а при верифицированных метастазах в боковых треугольниках шеи — с фулярно-фасциальной лимфодиссекцией.

Хирургическое вмешательство выполняется под эндотрахеальным наркозом.

В табл. 9 обобщена тактика ведения пациентов с узловым зобом в зависимости от клинических проявлений и результатов инструментальных методов обследования.

Для минимизации инвазивности оперативного лечения узлового зоба были предложены такие новые технологические подходы, как видеоассистированные операции и эндоскопическая тиреоидэктомия через аксиллярные разрезы.

Таблица 9

Тактика ведения пациентов с узловым/многоузловым зобом в зависимости от градации по шкале TI-RADS и BETHESDA

Характеристика узлового зоба	Результат диагностических исследований	Тактика ведения
Узловой/многоузловой коллоидный зоб	Размеры узловых образований менее 1 см, по данным УЗИ — аваскулярный, эконегативный с четкими контурами. Отсутствие гормональных нарушений	При неинформативности ТАБ — ее повторное проведение. В случаях многократного получения неинформативных результатов ТАБ — хирургическое лечение. В остальных случаях: — ежегодное исследование ТТГ, св.Т4; — ежегодно УЗИ ЩЖ (при отсутствии роста узлов); — при росте узла более 50 % или появлении подозрительных узлов — проведение ТАБ
Солидный узловой зоб. Многоузловой зоб	Отсутствие атипии по данным ТАБ. Нормальный уровень кальция-тонина. Гипо- или эутиреоз	Динамическое наблюдение. Заместительная терапия при наличии гипотиреоза. Супрессивная терапия левотироксином натрия для достижения ТТГ 0,1–0,5 мМЕ/л при коллоидных узлах небольших размеров у пациентов молодого возраста*. Назначение препаратов йодида калия возможно при небольших размерах узла и отсутствии автономии у пациентов молодого возраста, проживающих в регионах с йодным дефицитом*
Солидный узловой зоб. Многоузловой зоб	Отсутствие атипии по данным ТАБ. Нормальный уровень кальция-тонина. Гипертиреоз. Горячий узел по данным сцинтиграфии. Синдром сдавления.	Хирургическое лечение

	Быстрый рост узла. Косметический дефект	
Солидный узловой зоб	Фолликулярная неоплазия по данным ТАБ	Хирургическое лечение с проведением срочного гистологического исследования

Окончание табл. 9

Характеристика узлового зоба	Результат диагностических исследований	Тактика ведения
Солидный узловой зоб	Атипия по данным ТАБ	Тотальная тиреоидэктомия с центральной и латеральной диссекций регионарных лимфатических узлов. Радиодиагностика и радиодтерапия после хирургического лечения. Супрессивная терапия после хирургического лечения
Солидный узловой зоб	Фолликулярная неоплазия по данным ТАБ	Хирургическое лечение с проведением срочного гистологического исследования
Солидный узловой зоб	Признаки АИТ по данным ТАБ	Наблюдение. Заместительная терапия в случае гипотиреоза

* Эффективность не доказана, не проводится при функциональной автономии, с низко нормальным уровнем ТТГ, у пациентов с остеопорозом, сердечнососудистыми или системными заболеваниями, не проводится у лиц среднего и пожилого возраста, не назначается пожизненно.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Радиодтерапия в Республике Беларусь не используется при лечении узлового зоба, однако она может быть использована при наличии гиперфункциональных узлов с автономией ЩЖ для достижения эутиреоза. При наличии синдрома сдавления и противопоказаний к хирургическому лечению радиодтерапия позволяет уменьшить размер ЩЖ на 30–50 % за период от 3 месяцев до года, динамика зависит от первоначального размера зоба.

Этаноловая абляция может быть использована у пациентов с доброкачественными кистами и комплексом узлов с большим жидкостным компонентом. Однако, в связи с высоким риском рецидивов, возникает необходимость проведения хирургического лечения.

Радиочастотная, а также лазерная абляция — новый, не достаточно апробированный метод лечения (выполняется под местной анестезией),

может быть применен у пациентов, имеющих противопоказания к хирургическому лечению, чаще пожилого возраста, с большими узлами ЩЖ или признаками их деструкции по данным УЗИ, а также с симптомами сдавления или косметическими дефектами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Мохорт, Т. В.* Клиническая эндокринология : учеб. / Т. В. Мохорт, З. В. Заборовская, А. П. Шепелькевич. Минск : Вышэйшая школа, 2015. 523 с.
2. *Суконко, О. Г.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями и состояние онкологической помощи населению Республики Беларусь / О. Г. Суконко [и др.] // Онкологический журнал, Т. 10, № 1 (37), 2016. С. 5–18.
3. *О тактике* лечения и ведения узловой патологии щитовидной железы : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 8 апреля 2002 г. № 57 / Национальный Регистр правовых актов. Режим доступа : <http://endogrodno.by>. Дата доступа : 5.12.2019.
4. *Об утверждении* клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 06.07.2018 г. № 60. С. 637–648.
5. *An Ultrasonogram reporting system for Thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management* / E. Horvath [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94, № 5. P. 1748–1751.
6. *Cibas E. S. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology* / E. S. Cibas, S. Z. Ali. Thyroid. 2017. Vol. 27, № 11. P. 1341–1346.
7. *Elisei, R.* Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC : european comments to the guidelines of the American Thyroid Association / R. Elisei, C. Romei // Thyroid Res. 2013. Vol. 1, № 6. P. 1–5.
8. *Oncogenic RAS-induced senescence in human primary thyrocytes : molecular effectors and inflammatory secreome involved* / M. C. Vizioli [et al.] // Oncotarget. 2014. Vol. 18. № 5. P. 8270–8283.
9. *American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer* / D. S. Cooper [et al.]. Thyroid. 2009. 19: 1167–1214.
10. *Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules* / H. Gharib [et al.]. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association. Endocr. Pract. 2010; 16 (Suppl. 1): 1–43.
11. *Ultrasono graphy and the ultrasoundbased management of thyroid nodules : consensus statement and recommendations* / W. J. Moon [et al.]: Korean Society of Thyroid Radiology; Korean Society of Radiology. Korean J. Radiol. 2011; 12: 1–14.
12. *ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS) : white paper of the ACR TI-RADS committee* / F. N. Tessler [et al.] // Journal of the American College of Radiology 2017. T. 14. №. 5. С. 587–595.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Эпидемиология	3
Патогенез	5
Классификация.....	6
Клинические признаки	8
Дифференциальная диагностика.....	10
Лечение и мониторинг пациентов с узловым зобом.....	20
Список использованной литературы	24

Учеб. издание

Хмара Ирина Марковна
Мохорт Татьяна Вячеславовна
Шишко Елена Ивановна и др.

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ УЗЛОВОГО ЗОБА

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. В. Мохорт
Редактор И. В. Дицко
Компьютерная вёрстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 02.12.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,2. Тираж 60 экз. Заказ 676.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

Репозиторий БГМУ

Репозиторий БГМУ