

## ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЕ УЗЛОВЫЕ ФОРМЫ ЗОБА: НЕКОТОРЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

*Савастеева И. Г., Надыров Э. А., Евдочкова Т. И., Москвичева Т. И., Лесюкова В. Н.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь*

**Реферат.** Проанализированы результаты обследования 407 пациентов с впервые выявленными узловыми образованиями в щитовидной железе (далее — ЩЖ).

По результатам цитологических заключений папиллярную карциному подозревали у 14 пациентов, фолликулярную неоплазму — у 17, доброкачественный процесс — у 226. Построенная рег-рессионная модель роста для впервые выявленных узлов в щитовидной железе как у мужчин, так и у женщин носила растянутый во времени характер. Можно предположить, что характер роста доброкачественных узлов обусловлен нерегулярным обследованием с использованием ультрасонографического метода. Пациенты с подозрением на папиллярную карциному имели значимо меньший размер узла по сравнению с пациентами, имеющими доброкачественные процессы.

Рак щитовидной железы (далее — РЩЖ), который регистрируют в настоящее время, имеет не только радиационно-индуцированный характер, но и являются спорадическими формами заболевания, т. к. данная группа пациентов родилась после «йодного периода». Такие лица требуют повышенного внимания на уровне первичного звена здравоохранения, необходимо своевременное ультразвуковое обследование ЩЖ и направление на тонкоигольную аспирационную биопсию (далее — ТАБ) при наличии показаний к ней.

**Ключевые слова:** узловой зоб, рак щитовидной железы.

**Введение.** Узловой зоб считается самой частой патологией щитовидной железы. Узловые новообразования выявляются у 5 % населения при пальпаторном осмотре ЩЖ, при ультразвуковом исследовании (далее — УЗИ) частота выявленных узлов составляет от 25 до 50 %, при проведении аутопсий — около 80 % [1]. Известно, что лица, подвергшиеся воздействию радионуклидов йода в следствии катастрофы на Чернобыльской АЭС, имеют более высокий риск развития РЩЖ. Ряд исследователей рассматривают развитие данной патологии на фоне предшествующих изменений. Аутоиммунный тиреоидит (далее — АИТ), аденому и узловую зоб оценивают как облигатный предрак. Это мнение формирует высокую настороженность пациентов эндокринологического приема. Однако существует ряд доказанных факторов, не позволяющих оценивать вышеперечисленные состояния как облигатный предрак. Во-первых, узловой зоб намного чаще встречается у взрослого населения, чем РЩЖ, а в регионах с умеренным йодным дефицитом у женщин старше 45 лет рассматривается как возрастная патология. Во-вторых, в более чем 90 % случаев рак обнаруживается вне ранее диагностированного доброкачественного узла, и большинство пациентов с выявленным раком не имеют тиреоидного анамнеза, а злокачественные новообразования обнаруживаются на фоне нормальной экоструктуры ЩЖ. Из этого следует, что РЩЖ развивается в не измененной тиреоидной ткани, а тиреоидная узловатая патология не может оцениваться как облигатный предрак [2–5].

В структуре злокачественных заболеваний взрослого населения Республики Беларусь в 2014 г. РЩЖ составлял около 4,0 % среди женского населения и 1,0 % — среди мужского. Более 95 % неоплазий приходится на дифференцированные формы (папиллярный, далее — РС, фолликулярный, далее — FN). При анализе интенсивных показателей заболеваемости взрослого населения Республики Беларусь отмечено их увеличение с 10,9 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 12,9 на 100 тыс. населения в 2014 г. Рост заболеваемости РЩЖ среди лиц молодого и трудоспособного возраста определяет необходимость проведения скрининговых исследований и ставит эту проблему в ряд актуальных в области эндокринологии и онкологии [6].

**Цель работы** — оценка отдельных морфологических и клинических параметров впервые выявленных узловых образований щитовидной железы.

**Материалы и методы.** Методом сплошной выборки нами было осмотрено и проанализирована медицинская документация 407 пациентов, направленных для консультации эндокринолога в ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» (далее — ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ») с впервые выявленными узловыми образованиями ЩЖ. Пальпация ЩЖ проводилась по стандартным методикам. Уровни тиреоидных гормонов определялись методом радиоиммунного анализа. Диапазон референсных значений составил: для свободного тироксина (далее — сТ4) 11,5–23,0 Пмоль/л, тиротропина (далее — ТТГ) — 0,17–4,05 МмеЕ/л, антител к тиропероксидазы (далее — АТ/ТПО) — менее 50,0 МЕ/л. УЗИ ЩЖ и контроль при ТАБ проводились на ультразвуковом аппарате линейным мультислотным датчиком с частотой излучения 6–12 МГц. ТАБ проводилась без биопсийного адаптера методом «свободной руки» иглой 22G. Аспират забирался в шприц объемом 20 мл. Аспирационный материал наносили на предмет-

ное стекло. Содержимое кистозных полостей предварительно центрифугировалось для получения клеточного осадка. Препараты фиксировали по Май-Грюнвальду и окрашивали по Романовскому–Гимзе.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакета Statistica 17.0. Нормальность распределения числовых значений определялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Принимая во внимание, что анализируемые данные не подчинялись закону нормального распределения, для представления и сравнительного анализа данных между группами были использованы методы непараметрической статистики. Количественные данные представлены в формате Me ( $q^1$ ;  $q^3$ ). Корреляционный анализ выполнен с использованием критерия Спирмена ( $r_s$ ). Для математического моделирования процессов роста узлов ЩЖ была применена линейная регрессия [7].

**Результаты и их обсуждение.** С 2013 по 2016 гг. в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» была создана база данных пациентов с впервые выявленными солидными узлами в ЩЖ. Эти пациенты были направлены для консультации врача-эндокринолога в наше учреждение для решения вопроса о проведении ТАБ узлов в ЩЖ и/или согласования дальнейшей тактики ведения. В базу данных было включено 407 взрослых пациентов (74 мужчины и 333 женщины) в возрасте от 19,07 до 84,78 года. Медиана возраста составила 49,54 (37,38; 56,67) года. Медиана возраста мужчин соответствовала 47,36 (38,13; 57,42) года и значимо не отличалась от медианы данного показателя у женщин — 50,00 (37,31; 56,57) лет. Медиана возраста пациентов, рожденных после йодного периода, составила 25,5 (22,45; 26,78) года. Медиана возраста обследованных пациентов на момент аварии на ЧАЭС составила 20,99 (9,34; 28,44) года и значимо не отличалась у мужчин и женщин. Медианы уровней сТ<sub>4</sub>, ТТГ и АТ/ТПО у обследованных находились в диапазоне референсных значений и не имели значимых отличий у мужчин и женщин.

Следует отметить, что 124 пациента (30,5 %) имели признаки дегенеративной инволюции узла, выявленной при УЗИ ЩЖ в ходе предпункционного осмотра, а 7 (1,7 %) — полный или частичный кальциноз капсулы узла. Данные изменения свидетельствовали о длительно и бессимптомно протекающем процессе узлообразования, а также о случайности находок, а не о систематическом скрининговом исследовании ЩЖ на уровне первичного звена. Узлы с наибольшим диаметром менее до 0,8 см были выявлены у 48 (11,8 %) пациентов, у 38 пациентов узловые новообразования в ЩЖ имели изоэхогенную структуру, у 5 пациентов в микроузлах были обнаружены признаки дегенеративных изменений. По показаниям 259 пациентам была выполнена ТАБ, из них 242 пациента подверглись воздействию радиоактивного йода в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС и 17 пациентов родились после йодного периода.

Нами были проанализированы корреляционные связи между количеством узлов и клинико-лабораторными показателями у обследованных пациентов. Количество выявленных узлов имело прямую значимую корреляцию с возрастом постановки диагноза ( $r_s = 0,23$ ;  $p < 0,001$ ), что отражает возрастную зависимость в формировании многоузлового зоба. Также была выявлена слабая обратная корреляция количества узлов в ЩЖ и уровня ТТГ ( $r_s = -0,14$ ;  $p = 0,008$ ) на фоне медианы ТТГ — 1,73 МмеЕ/л (1,02; 2,49), лежащей в диапазоне целевых значений. Значимых корреляционных связей уровней сТ<sub>4</sub>, ТТГ и АТ/ТПО с возрастом постановки диагноза и возрастом на момент аварии на ЧАЭС выявлено не было.

Полученные корреляционные связи обосновали необходимость анализа и оценки клинико-лабораторных показателей в зависимости от формы узлового зоба (таблица 1).

Таблица 1. — Клинико-лабораторные характеристики в зависимости от формы узлового зоба

Анализируемый показатель	Me	Квартиль		Me	Квартиль		Критерий Манна–Уитни	
		1	3		1	3	Z	p
	одноузловой зоб			многоузловой зоб				
Возраст на момент аварии на ЧАЭС, годы	17,75	6,46	26,6	23,12	13,86	29,21	-3,61	0,0003
Возраст постановки диагноза, годы	44,07	32,73	55,59	51,96	41,83	57,67	-3,88	0,0001
сТ <sub>4</sub> , Пмоль/л	14,6	12,3	16,9	14,5	12,8	16,75	-0,45	0,66
ТТГ, МмеЕ/л	1,71	1,02	2,48	1,63	0,98	2,21	1,61	0,11
Размер узла, см	1,2	0,8	1,7	1,3	0,9	2	-2,42	0,02

Возраст на момент аварии на ЧАЭС и возраст на момент постановки диагноза был значимо ниже у пациентов с одноузловым зобом, что подтверждает влияние биологического возраста на формирование узловых образований в ЩЖ. Далее в анализ были включены пациенты со сформировавшимися узлами на фоне АИТ и провели сравнение клинико-лабораторных показателей между тремя группами обследованных пациентов (таблица 2).

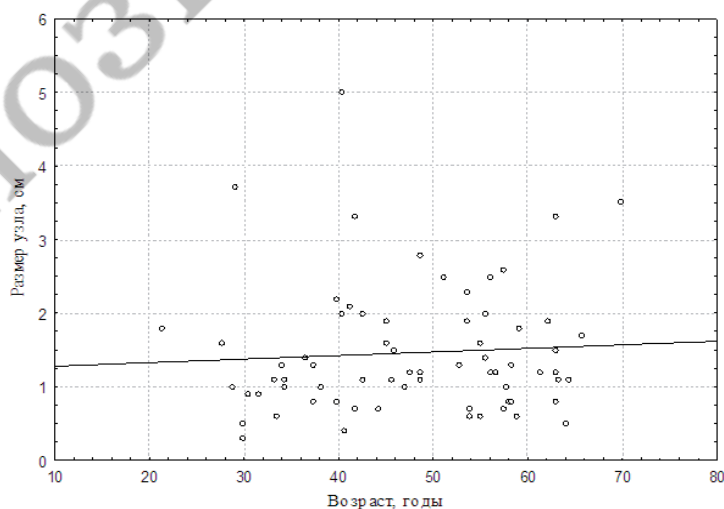
Как видно из таблицы 2, пациенты с узлообразованием на фоне АИТ имели значимо более высокую медиану ТТГ на фоне значимого снижения медианы уровней сТ<sub>4</sub> по сравнению с пациентами, не имеющими аутоиммунного компонента. Приведенные данные свидетельствовали об ухудшении показателей тиреоидного статуса у пациентов с АИТ: межквартильный размах ТТГ вышел за пределы целевых значений и незначительно превысил верхнюю границу референсных значений метода.

Для выявления закономерностей образования узлов нами была построена математическая модель роста узлов ЩЖ в зависимости от возраста и клинико-лабораторных показателей обследованных пациентов. Уровни ТТГ и сТ<sub>4</sub> в построенной нами модели не оказали влияния на размер узла и предполагаемую скорость роста. Возраст пациента на момент постановки диагноза оказал влияние на размер узла (далее — РУ) на уровне устойчивой тенденции ( $p = 0,07$ ). Уравнение линейной регрессии имело следующий вид:  $РУ = 1,37 + 0,12 \times \text{возраст}$ .

Далее был проведен линейный регрессионный анализ в зависимости от возраста и пола (рисунки 1, 2).

Таблица 2. — Клинико-лабораторные характеристики в зависимости от формы узлового зоба и АИТ

Анализируемый показатель	Ме	Квартиль		Ме	Квартиль		Критерий Манна–Уитни	
		1	3		1	3	Z	p
	одноузловой зоб				АИТ			Z
Возраст на момент аварии на ЧАЭС, годы	17,75	6,46	26,60	21,61	8,02	29,24	-0,76	0,449
Возраст постановки диагноза, годы	44,07	32,73	55,59	51,52	43,78	59,32	-1,23	0,220
сТ <sub>4</sub> , Пмоль/л	14,60	12,30	16,90	13,10	11,60	14,30	2,26	0,024
ТТГ, МмеЕ/л	1,71	1,02	2,48	3,20	2,48	4,50	-4,67	<0,001
Размер узла, см	1,20	0,80	1,70	1,10	0,80	1,30	0,79	0,432
многоузловой зоб				АИТ			Z	p
Возраст на момент аварии на ЧАЭС, годы	23,12	13,86	29,21	21,61	8,02	29,24	0,90	0,368
Возраст на момент постановки диагноза, годы	51,96	41,83	57,67	51,52	43,78	59,32	0,39	0,694
сТ <sub>4</sub> , Пмоль/л	14,50	12,80	16,75	13,10	11,60	14,30	2,50	0,012
ТТГ, МмеЕ/л	1,63	0,98	2,21	3,20	2,48	4,50	-5,51	<0,001
Размер узла, см	1,30	0,90	2,00	1,10	0,80	1,30	2,11	0,035



Результаты линейного регрессионного анализа у мужчин не являлись значимыми

Рисунок 1. — Зависимость размера наибольшего узла от возраста у мужчин

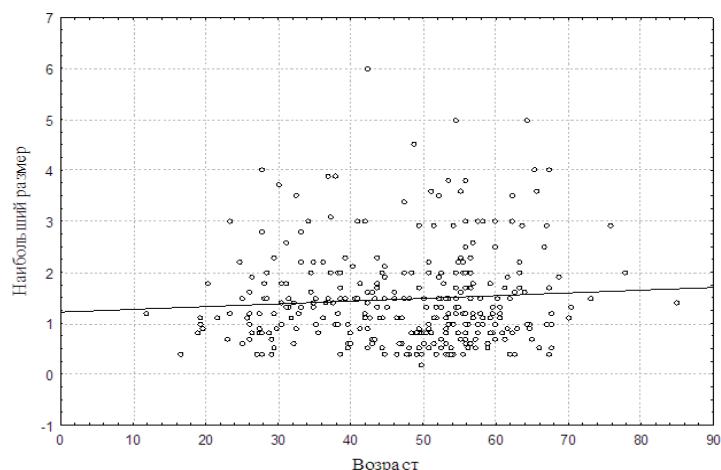


Рисунок 2. — Зависимость размера наибольшего узла от возраста у женщин

Уравнение линейной регрессии массы узла (РУ) в зависимости от возраст (В) для женщин имело вид:  $РУ(В) = 1,22 + 0,005 \times \text{возраст}$ . Размер впервые выявленных узлов в ЩЖ как у мужчин, так и у женщин увеличивался линейно. У женщин возраст оказал значимое влияние на линейные размеры узла ( $p < 0,05$ ).

Всем пациентам, имеющим показания, была проведена ТАБ ткани узла ЩЖ. Были проанализированы результаты цитологических заключений 257 пациентов. Цитологическое заключение с подозрением на РС получили 14 пациентов, фолликулярную неоплазму (FN) — 17 пациентов и у 226 пациентов цитологическая картина соответствовала доброкачественному узловому процессу с различной степенью пролиферации тироидного эпителия. Пациенты с доброкачественным процессом в узловых образованиях в дальнейшем анализе были выделены в группу сравнения (К). У 28 пациентов в цитограммах определялись изменения, требующие динамического цитологического контроля (атипия неопределенного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения) [4, 5].

Для уточнения возможных факторов, оказывающих влияние на развитие на формирование злокачественной опухоли, был проведен анализ клиничко-лабораторных показателей пациентов (таблица 3).

Таблица 3. — Клиничко-лабораторные показатели пациентов с подозрением на РС

Анализируемый показатель	Доброкачественный процесс			Подозрение на РС			Тест Манна–Уитни	
	Me	квартиль		Me	квартиль		РС-К	
		1	3		1	3	Z	p
Возраст на момент аварии на ЧАЭС, годы	20,78	10,24	29,19	15,86	0,95	24,92	-0,85	0,40
Возраст на момент постановки диагноза, годы	47,48	37,83	57,36	31,53	27,29	52,58	-2,19	0,03
cT <sub>4</sub> , Пмоль/л	14,35	12,45	16,80	15,70	15,40	17,40	1,48	0,14
ТТГ, МмеЕ/л	1,64	0,96	2,60	2,14	1,10	2,48	0,42	0,68
Наибольший размер узла, см	1,50	1,10	2,20	1,20	0,80	1,90	2,07	0,04

У пациентов с подозрением на РС и у лиц с доброкачественным узловым процессом клиничко-лабораторные данные значимо не различались.

Как видно из таблицы 3, возраст на момент постановки диагноза у пациентов с подозрением на РС был значимо ниже, чем у пациентов с доброкачественными узловыми новообразованиями ЩЖ. Значимо меньшие размеры узла отмечены при подозрении на папиллярную карциному по сравнению с размерами доброкачественных узлов. Значимо меньшие размеры узлов, в которых в результате цитологического исследования было дано заключение «подозрение на РС», может быть связано со значимо меньшим возрастом и прохождением профессиональных и инициативных осмотров при планировании беременности. В 9 случаях (64,3 % от всех цитологических заключений «подозрение на РС») РС была обнаружена в узлах менее 1 см в диаметре, при проведении ультразвукографии данные узлы были описаны как гипоехогенные с нечеткими контурами и/или наличием мелких кальцинатов. В одном случае узел был

изоэхогенным с мелкими кальцинатами. Из 14 пациентов с подозрением на РС были направлены на консультацию с диагнозом узлового зоба 9 (64,3 %) человек, многоузлового — 5 (35,7 %) человек. Следует отметить, что подавляющее большинство пациентов не проходили ультразвукового исследования щитовидной железы в течение 5–10 лет и судить о длительности изменений в ней и «возрасте» злокачественного узла не представлялось возможным. Также следует отметить, что только 5 человек на момент аварии на ЧАЭС были старше 18 лет.

Известно, что изотопы радиоактивного йода на момент катастрофы на ЧАЭС выпали на всей территории Беларуси, т. е. в той или иной мере все население страны на сегодняшний день имеет различные степени риска развития рака щитовидной железы. У граждан, подвергшихся облучению радиоактивным йодом, в нашем исследовании было выявлено 9 (3,7 % от числа пункций данной категории населения) случаев подозрения на РС. Однако в наше исследование были включены лица, рожденные после йодного периода. Среди пациентов этой группы было получено цитологическое заключение «подозрение на РС» у 5 (29,4 %) пациентов. Из этого можно сделать вывод о том, что наряду с радиационно-индуцированными ракам ЩЖ диагностируются случаи спорадического рака (среди лиц, рожденных после окончания «йодного периода»).

**Заключение.** Построенная регрессионная модель роста для впервые выявленных узлов в щитовидной железе как у мужчин, так и у женщин не имела четкой специфики регуляторных воздействий ТТГ, а носила растянутый во времени характер, обусловленный влиянием биологического возраста и преобладанием медленно протекающего доброкачественного процесса узлообразования. Можно предположить, что причиной этого может быть нерегулярное обследование населения с использованием ультразвукового метода. Следствием явилось позднее выявление узловых новообразований ЩЖ. Клинически данные этой модели подтверждены находением у пациентов, проходивших ультразвуковое обследование щитовидной железы с интервалом 5–10 и более лет, конгломератов, солидных узлов с кистозной инволюцией, наличием крупных кальцинатов и признаками кальциноза капсул узла.

Следует отметить, что пациенты с подозрением на РС имели значимо меньший возраст постановки диагноза по сравнению с пациентами, имеющими доброкачественные процессы.

Рак щитовидной железы, который регистрируется в настоящее время, имеет не только радиационно-индуцированный характер, но и является спорадическими формами заболевания у молодых пациентов, рожденных после «йодного периода». Такие лица требуют повышенного внимания на уровне первичного звена здравоохранения, необходимо своевременное ультразвуковое обследование щитовидной железы и направление на тонкоигольную аспирационную биопсию при наличии показаний к ней.

#### Литература

1. Современные возможности диагностики рака щитовидной железы / Е. Е. Бобер [и др.] // Сибирск. онколог. журн. — 2013. — № 5. — С. 59–65.
2. Кондратьева, Т. Т. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы / Т. Т. Кондратьева, А. И. Павловская, Е. А. Врублевская // Практ. онкология. — 2007. — № 1. — С. 9–16.
3. Пинский, С. Б. Аденома щитовидной железы / С. Б. Пинский, В. А. Белобородов // Сибирск. мед. журн. — 2010. — Т. 94, № 3. — С. 74–76.
4. Полоз, Т. Л. Проблемы цитологической диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы / Т. Л. Полоз, С. П. Шевченко // Сибирск. онколог. журн. — 2011. — № 6. — С. 63–65.
5. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2005–2014) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин; под ред. О. Г. Суконко. — Минск : РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2016. — С. 29–36.
6. Петров, В. Г. Математическая модель роста узлов щитовидной железы / В. Г. Петров, В. И. Колесов // Математическая морфология [Электронный математический и медико-биологический журнал]. — 2014. — Т. 13, вып. 1. — Режим доступа : <http://smolensk.ru>. — Дата доступа : 03.03.17.
7. Свиридонова, М. А. Значение вариабельности уровня ТТГ в клинической практике / М. А. Свиридонова, В. В. Фадеев // Клини. и эксперим. тиреоидология. — 2008. — № 4. — С. 16–24.

#### NEW-ONSET NODULAR FORMS OF GOITER: SOME MORPHOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS

*Savasteeva I. G., Nadyrov E. A., Evdochkova T. I., Moskvicheva T. I., Lesyukova V. N.  
State Institution "Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology",  
Gomel, Republic of Belarus*

There were analyzed the examination results of 407 patients with new-onset nodular formations in the thyroid gland. According to the results of cytological study, 14 patients had a suspicion of papillary carcinoma,

17 patients had follicular neoplasm, and 226 patients had a benign process. Growth regression model that was constructed for the new-onset nodes in the thyroid gland, both within men and women, was of a time-extended character. It can be assumed that the growth pattern of benign nodes is due to an irregular examination using the ultrasonographic method. Patients with suspected PC had a significantly smaller node size compared to the patients with benign processes.

Thyroid cancer forms, which are currently registered, are not only radiation-induced, but are also sporadic forms of the disease, since the given group of patients was born after the “iodine period.” Such patients require increased attention at the level of the primary health care, timely ultrasound examination of the thyroid gland and the appointment to fine needle aspiration biopsy if there are medical indications for its conduction.

**Keywords:** nodular goiter, thyroid cancer.