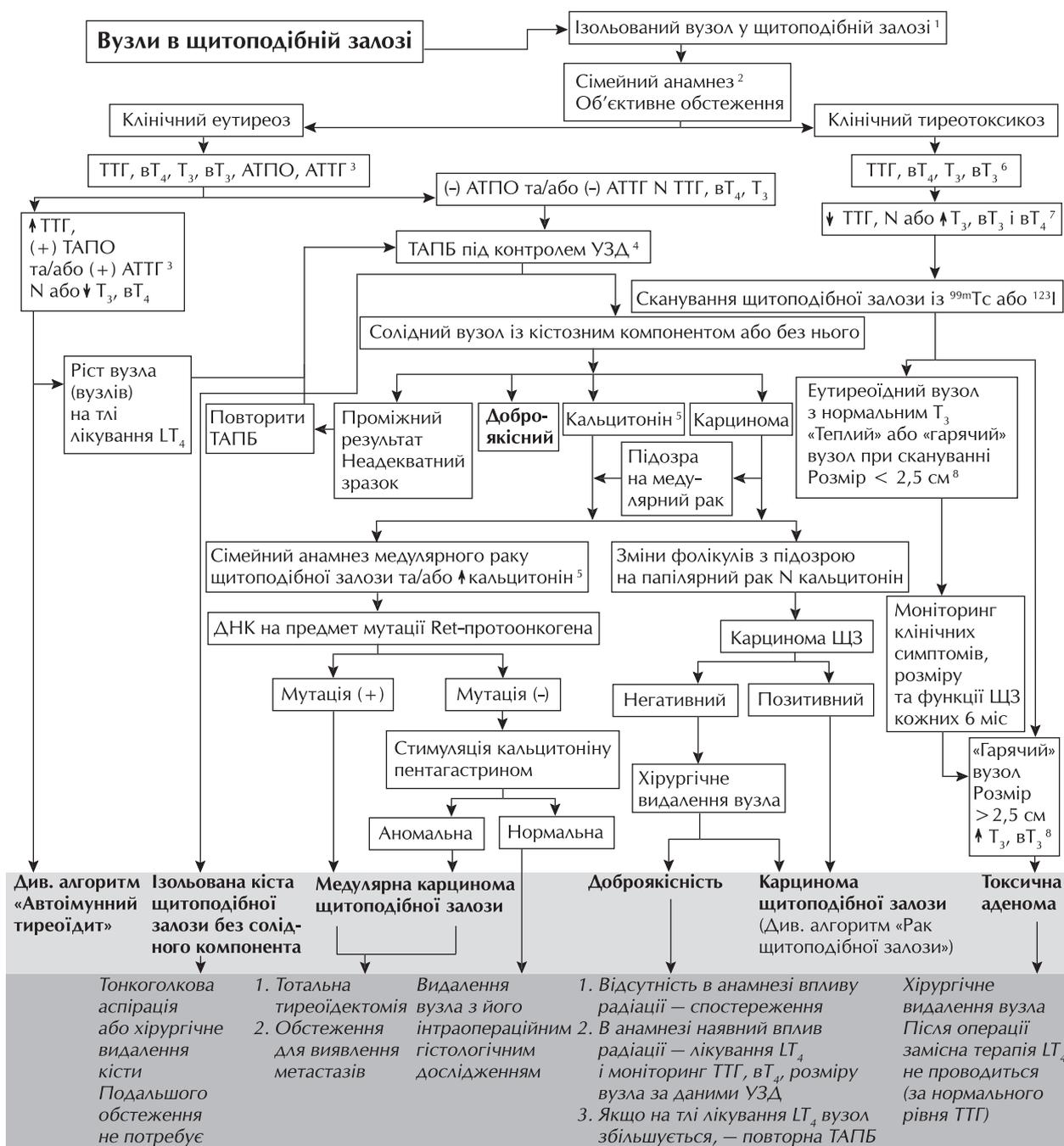


Практичні алгоритми в дитячій ендокринології*

Вузли в щитоподібній залозі



* Продовження.

Початок у № 2—4, 2012; № 1, 3, 4, 2013; № 1—4, 2014; № 1, 2, 2015.

Стаття надійшла до редакції 23 жовтня 2015 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої та підліткової ендокринології
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 254-34-68

Примітка

1 — порядок ведення хворих із багатовузловим зобом, які не зазнавали впливу іонізаційної радіації, такий самий, як і хворих з ізольованим вузловим зобом. Багатовузловий зоб нечасто трапляється в дітей, які мешкають у регіонах із достатньою забезпеченістю йодом, за винятком випадків автоімунного (хронічного лімфоцитарного) тиреоїдиту.

2 — сімейний анамнез важливий для встановлення наявності автоімунного захворювання ЩЗ, доброякісного або злоякісного новоутворення ЩЗ, інших пухлин чи синдромів, що супроводжуються новоутвореннями в ЩЗ, або багатовузлового зоба з йодною недостатністю чи без неї. Анамнез та об'єктивне обстеження зазвичай дають змогу відрізнити хворих з еутиреозом від хворих з тиреотоксикозом.

3 — під час первинного обстеження дитини чи підлітка з ізольованим вузлом або множинними вузлами в ЩЗ рекомендується вимірювання показників, що характеризують функцію ЩЗ, а також тиреоїдних антитіл. Якщо показники підтверджують діагноз первинного гіпотиреозу та/або виявлено високі титри тиреоїдних антитіл, що свідчать про автоімунний тиреоїдит, подальші дослідження зазвичай не показані. У хворих з первинним гіпотиреозом слід розпочати лікування LT_4 . Необхідно вимірювати як АТПО, так і АТТГ, оскільки у 10–20 % дітей з автоімунним тиреоїдитом виявляються антитіла тільки одного з названих видів, а у 80–90 % — обох видів; дуже рідко в дітей з клінічною картиною тиреоїдиту у вигляді вузлового зоба дослідження антитіл негативне. Як альтернативу можна визначати АТПО, а в разі їх відсутності — АТТГ. Для заперечення автоімунного тиреоїдиту необхідно, щоб були відсутні підвищені концентрації АТПО і АТТГ. Низькі титри АТПО та/або АТТГ можуть відзначатися в дітей та підлітків із папілярним і фолікулярним раком ЩЗ, високі титри антитіла можуть також визначатись і за існування злоякісних новоутворень (тобто їх наявність не виключає присутність злоякісних вузлів). Можливе також існування злоякісних новоутворень на тлі автоімунного тиреоїдиту, що вимагає ретельного моніторингу дітей з вузловим зобом. У разі прогресивного росту одного чи кількох вузлів слід провести тонкоіглову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ).

4 — якщо результати дослідження функції ЩЗ нормальні і тиреоїдні антитіла не виявлені, наступним тестом має бути ТАПБ. УЗД дає змогу встановити, чи новоутворення щільне, чи кістозне, а цитологічне дослідження отриманого під час ТАПБ матеріалу — чи воно злоякісне, підозріле, фолікулярне, невизначене або доброякісне. У разі виявлення злоякісного, підозрілого чи фолікуляр-

ного новоутворення показано хірургічне втручання; у разі невизначеного — виконання повторної ТАПБ; у випадку доброякісного новоутворення повторну ТАПБ слід виконати, якщо вузли збільшуються в розмірах.

Якщо дослідження функції ЩЗ свідчать про гіпотиреоз і вузли — щільні або щільні з кістозними компонентами, можна провести сканування з ^{99m}Tc або ^{123}I , яке дасть змогу визначити, чи вузли гіперфункціональні, і чи є нормальна функція ЩЗ результатом пригнічення надмірною секрецією тиреоїдних гормонів аденомою. Гіпофункціональні («холодні») вузли в дітей з нормальною функцією ЩЗ мають бути видалені після передопераційної ТАПБ, яку проводять, щоб встановити передопераційний діагноз і допомогти хірургові визначити обсяг операції. У дітей з «холодними» вузлами необхідно визначити рівень кальцитоніну в сироватці. Якщо він підвищений, слід виконати ДНК-аналіз на предмет мутацій *Ret*-протоонкогена для діагностування медулярної карциноми ЩЗ; ТАПБ варто провести перед хірургічним видаленням вузла, навіть за нормального рівня кальцитоніну.

5 — у дітей із сімейним анамнезом медулярної карциноми ЩЗ або з підвищеним рівнем кальцитоніну необхідно виконати дослідження на предмет мутацій *Ret*-протоонкогена. Мутація означає наявність у хворого медулярної карциноми ЩЗ незалежно від віку. Такому пацієнтові необхідно виконати тотальну тиреоїдектомію з обстеженням для виявлення метастазів. Якщо в дитини є вузол у ЩЗ і рівень кальцитоніну підвищений, але мутації не виявлено, їй необхідно провести пробу зі стимуляцією пентагастрином і виконати ТАПБ. Якщо відповідь кальцитоніну на стимуляцію пентагастрином аномальна, хворому слід виконати тотальну тиреоїдектомію; якщо відповідь нормальна — хірургічне видалення вузла і частки ЩЗ.

6 — у хворого з одиничним вузлом у ЩЗ і клінічним тиреотоксикозом необхідно оцінити функцію ЩЗ, але немає потреби у визначенні тиреоїдних антитіл, якщо інша частина ЩЗ не змінена.

7 — у хворих зі зниженим вмістом ТТГ і нормальним або підвищеним рівнем T_3 у сироватці необхідно визначити рівень vT_3 у сироватці. Підвищений рівень vT_3 за нормального рівня загального T_3 може відзначатися в дітей та підлітків з гіпертиреозом через наявність гіперфункціонального вузла ЩЗ. У таких хворих під час радіонуклідного сканування ЩЗ не виявляється захоплення радіонукліда рештою тканини ЩЗ, якщо автономний вузол секретує надлишкову кількість тиреоїдних гормонів. У такій ситуації зазвичай вузол має діаметр понад 2,5 см, у хворого є клінічні симптоми тиреотоксикозу, а рівень ТТГ нижче нормального або не визнача-

ється. За таких умов показане хірургічне видалення вузла.

8 — у хворого з гіперфункціональним вузлом ЩЗ за даними радіонуклідного сканування і наявністю захоплення радіонукліда рештою нормальної тканини ЩЗ зазвичай розмір вузла менше 2,5 см у діаметрі, стан еутиреозу, а концентрація ТТГ низько-нормальна або знижена, але визначається. У такій ситуації необхідно кожних 6 міс проводити контроль розміру вузла й функції ЩЗ, особливо за наявності ознак

збільшення вузла. Якщо вузол збільшився або припинилося захоплення радіоактивного ізотопу тканиною залози та/або виникли клінічні вияви тиреотоксикозу, показане хірургічне видалення вузла.

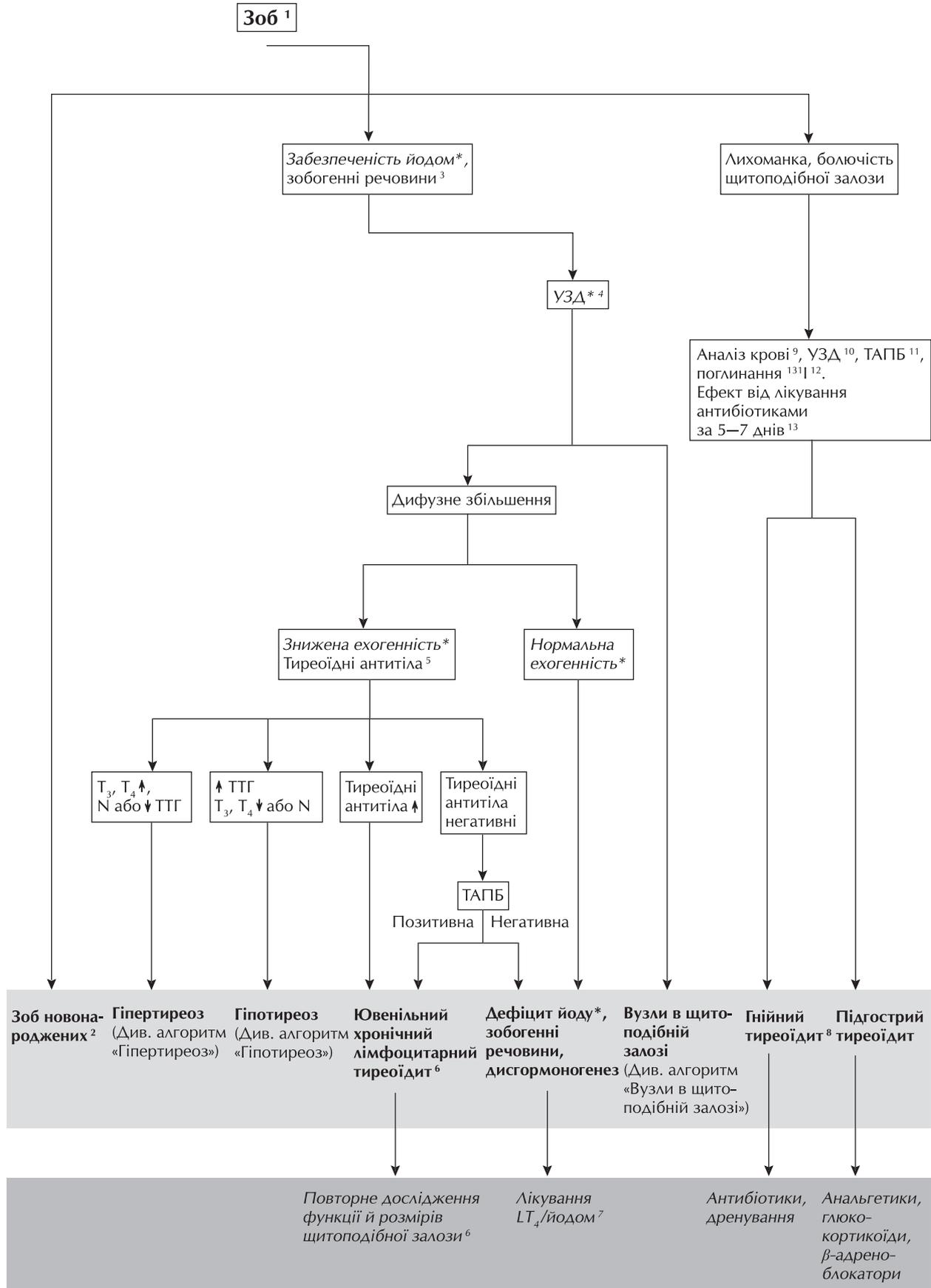
Скорочення

вТ₃ — вільний трийодтиронін

вТ₄ — вільний тироксин

ТТГ — тиреотропний гормон

Зоб



Примітки

* Виділені курсивом фрагменти важливі в регіонах із недостатністю йоду або граничною його доступністю; в інших випадках оцінку хворого з дифузним зобом починають із дослідження гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), ТТГ і тиреоїдних антитіл.

1 — класифікація стадій розмірів зоба: стадія 0 — відсутність зоба; стадія I — зоб пальпується, але його не видно за звичайного положення шиї (тобто ЩЗ візуально не збільшена; вузли в ЩЗ, які не збільшують її розмір, також належать до цієї категорії); стадія II — зоб видно за нормального положення шиї, або під час пальпації ЩЗ більша, ніж 1-ша фаланга великого пальця пацієнта [Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers. Third edition (updated 1st September 2008), p. 36]. Клінічно зоб I ступеня оцінюють за даними пальпації, результати якої недостатньо точні (частота помилки визначення досягає 40 %). Більшу точність дає визначення ступеня збільшення ЩЗ за даними УЗД (таблиця).

2 — зоб новонароджених з еутиреозом або гіпотиреозом трапляється рідко і в більшості випадків зникає самостійно (лікування матері антитиреоїдними засобами у високих дозах, надлишок або брак йоду тощо), можливий дисгормоногенез (див. алгоритм «Вроджений гіпотиреоз»). Великий зоб може спричинити обструкцію дихальних шляхів, тяжкість якої зменшується за піднятого положення шиї.

3 — сімейний анамнез; особливості харчування: брак йоду, продукти, що сприяють розвитку зоба (природні: тиоціанати, флавоноїди, маниока — через уміст тиоціанатів тощо; штучні: фенол, похідні аліфатичних вуглеводнів тощо), надлишок йоду внаслідок прийому лікарських засобів, що містять йод (наприклад, аміодарон), перхлорати, саліцилати, дифенілгідантоїни, фенотіазини, сульфонілсечовина тощо, антитиреоїдні засоби, що блокують гормоногенез у ЩЗ.

4 — аналіз об'єму і структури ЩЗ за допомогою УЗД — точніший і об'єктивніший метод, ніж її візуальне й пальпаторне дослідження. Верхні межі нормального об'єму ЩЗ в дітей були запропоновані ВООЗ, ICCIDD та ЮНІСЕФ у 2007 р. з поправкою (порівняно з 2001 р.) за результатами обстеження великої кількості дітей європейського регіону, які мешкають в умовах достатнього забезпечення йодом, а також з урахуванням можливих помилкових результатів під час його виконання різними дослідниками за допомогою різного обладнання. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, ICCIDD, ЮНІСЕФ нормальні розміри ЩЗ у дитини слід оцінювати відповідно до її площі поверхні тіла (ППТ) (див. таблицю), яку визначають за номограмами або розраховують за формулою:

ППТ (м²) = W 0,425 · Н 0,725 · 71,84 · 10⁻⁴,
де W — маса тіла (кг); Н — довжина тіла (см).

5 — рутинним є вимірювання антитіл до тиреопероксидази (АТПО). Антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ) менш інформативні в діагностиці аутоімунного тиреоїдиту (який також називається хронічним аутоімунним тиреоїдитом).

6 — при ювенільному хронічному лімфоцитарному тиреоїдиті (або хронічному аутоімунному тиреоїдиті) з еутиреозом і без збільшення ЩЗ лікування LT₄ не потрібне, але необхідне спостереження для контролю за розвитком гіпотиреозу та/або вартого уваги зоба.

7 — простий (нетоксичний, колоїдний) зоб II ступеня без йодної недостатності і без позитивних показників антитіл краще лікувати із застосуванням LT₄, ніж чекати можливого спонтанного зворотного розвитку (за винятком випадків, що перебувають під ретельним контролем). У разі йодної недостатності без ознак аутоімунного процесу лікування йодом, а також поєднане лікування LT₄ і йодом може призвести до зменшення об'єму ЩЗ більшою мірою, ніж лікування тільки LT₄.

8 — клінічно може бути складно розрізнити гострий гнійний тиреоїдит і абсцес щито-язикової протоки. Фістула як залишок четвертої глоткової кишені може призвести до гнійного тиреоїдиту. Лихоманка, збільшена ЩЗ, переважно однобічний біль у передній частині шиї, пізніше — деяка гіперемія зони болу й регіональна лімфаденопатія підтверджують діагноз. Крім лабораторних знахідок, що свідчать про запальний процес, привертають увагу нормальні характеристики функції ЩЗ, крім результатів її сканування, за якої визначається знижене поглинання ізотопу в проекції гнійного процесу в тканині ЩЗ, або іноді — дещо підвищені показники T₃ і T₄. Лікування — антимікробні засоби і хірургічне дренування.

9 — загальний аналіз крові. При гострому гнійному тиреоїдиті спостерігається лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, помірне підвищення ШОЕ (завичай 20–25 мм/год). При підгострому тиреоїдиті — нормальний вміст лейкоцитів, не змінена лейкоцитарна формула (може бути лімфоцитоз), підвищене ШОЕ.

10 — УЗД ЩЗ. При гострому гнійному тиреоїдиті може виявлятися абсцес із рідким вмістом.

11 — гістологічне дослідження. При гострому гнійному тиреоїдиті — гнійний вміст. При підгострому тиреоїдиті в ділянках запалення ЩЗ відзначають десквамацію і дегенерацію тиреоцитів, їх проліферацію, запустіння і сполучнотканинне переродження фолікулів. У стромі залози і в середині ушкоджених фолікулів спостерігається поліморфно-ядерна і круглоклітинна інфільтрація. Характерна наявність гігантських багатоядерних клітин і гранульом, що нагадують туберкульозні горбки.

Таблиця

Нормальний об'єм ЩЗ у дітей (97-й перцентиль; за даними УЗД, відповідно до площі поверхні тіла [ВООЗ/ISSIDD/ЮНІСЕФ, 2001 і 2007])

ППТ (м ²)		0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
2001	Дівчата	—	3,4	4,2	5,0	5,9	6,7	7,6	8,4	9,3	10,2	11,1
	Хлопці	—	3,3	3,8	4,2	5,0	5,7	6,6	7,6	8,6	9,9	11,2
2007	Дівчата	2,56	2,91	3,32	3,79	4,32	4,92	5,61	6,40	7,29	8,32	—
	Хлопці	2,62	2,95	3,32	3,73	4,20	4,73	5,32	5,98	6,73	7,57	—

12 — поглинання ¹³¹I. При гострому гнійному тиреоїдиті — нормальне. При підгострому тиреоїдиті — знижене.

13 — ефект від лікування антибіотиками за 5—7 днів при гострому гнійному тиреоїдиті позитивний, при підгострому тиреоїдиті — відсутній або з незначним поліпшенням та нестійкий.

Скорочення

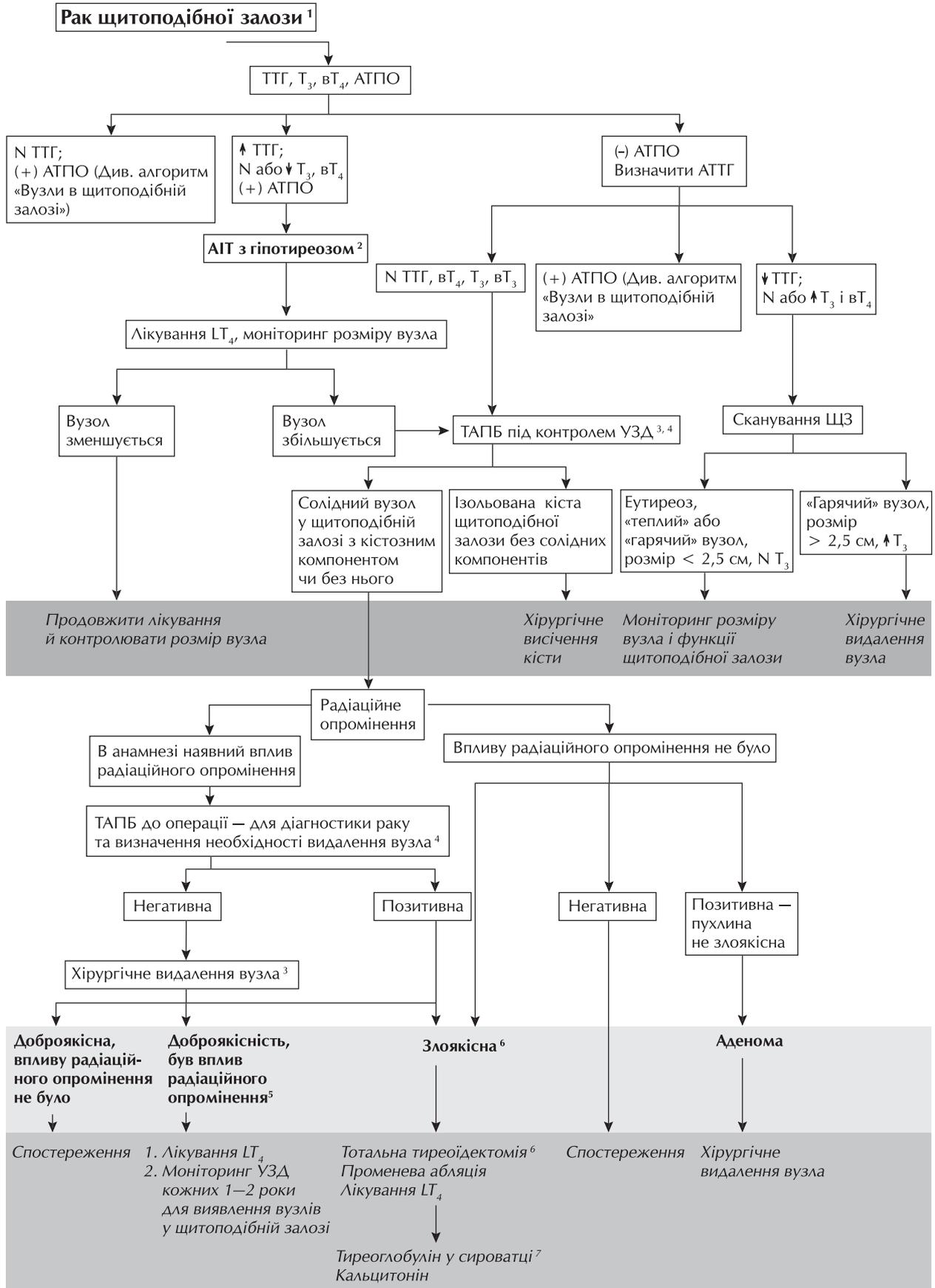
ТАПБ — тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія

ЩЗ — щитоподібна залоза

ISSIDD — Міжнародний Комітет з Контролю за Йододефіцитними Захворюваннями

LT₄ — левотироксин

Рак щитоподібної залози



Примітка

1 — рак ЩЗ у дітей та підлітків зазвичай, хоч і не завжди, виявляється одиничним безсимптомним об'ємним утворенням або вузлом у ЩЗ. Рідко виявляють більше ніж один вузол, особливо в дітей, які внутрішньоутробно, у ранньому або більш старшому дитячому віці зазнавали впливу іонізаційної радіації.

Надзвичайно важливо визначити наявність сімейного анамнезу щодо раку ЩЗ, оскільки спадкові форми медулярного раку ЩЗ передаються за автосомно-домінантним механізмом спадкування; крім того, нечасто трапляються сімейні форми папілярного раку ЩЗ.

2 — вузол у ЩЗ або вузлові зміни ЩЗ можуть бути початковим виявом аутоімунного тиреоїдиту Хашимото (АІТ), і цей діагноз необхідно заперечити на підставі дослідження функції ЩЗ і визначення тиреоїдних антитіл. Однак слід пам'ятати, що у хворих з раком ЩЗ може бути низький титр тиреоїдних антитіл, але нормальні результати дослідження тиреоїдної функції.

3 — при виконанні патоморфологічного дослідження кваліфікованим фахівцем з проблем раку ЩЗ ТАПБ — дуже надійний початковий діагностичний тест у випадках, коли результати інших функціональних тестів нормальні. Оскільки ТАПБ зазвичай виконують під контролем УЗД, необхідності в окремому УЗД ЩЗ немає, тому що кісти в ЩЗ добре видно. Візуалізаційні дослідження ЩЗ можуть допомогти в диференціюванні етіології вузла, якщо аутоімунний тиреоїдит заперечений. Якщо результати функціональних досліджень ЩЗ нормальні, УЗД виконують для диференціювання простої кісти ЩЗ із солідною масою або з кістою із солідним компонентом, які під час УЗД можуть бути схожі з раком ЩЗ. Якщо результати досліджень тиреоїдної функції свідчать про гіпертиреоз, для візуалізації бажано застосувати сканування ЩЗ з ^{99m}Tc або ^{123}I , щоб встановити, чи вузол гіперфункціональний. Якщо результати УЗД різномірні й можуть свідчити про рак ЩЗ, показане виконання ТАПБ домінантного чи найбільшого вузла ЩЗ або вузла, що має УЗД-ознаки, не типові для простого вузла.

4 — під час оцінки вузлів ЩЗ ТАПБ дає змогу розрізнити доброякісні та злоякісні утворення. Якщо у звіті про результати ТАПБ процес характеризується як фолікулярний, до новоутворення необхідно ставитися як до злоякісного, оскільки сучасна цитологія не спроможна розрізнити доброякісні і злоякісні фолікулярні новоутворення. Аналогічно, якщо результат біопсії описаний як «підозрілий», до новоутворення також слід ставитися як до злоякісного. Така невизначеність в інтерпретації результатів цитологічного дослідження вказує на необхідність хірургічної біопсії або висічення частки залози.

Інформативним сучасним методом діагностики раку ЩЗ є цитохімічне визначення в матеріалі,

отриманому під час ТАПБ, активності ферменту дипептидил-амінопептидази IV (ДАП IV, або антиген CD26), який доцільно використовувати як маркер малігнізації. Найменша ступінь активності ДАП IV (ДАП IV — 0) у доброякісному вузлі ЩЗ. Зі збільшенням ступеня активності ризик злоякісності процесу зростає, і найбільша активність (ДАП IV — 10) свідчить про високу ймовірність злоякісного вузла ЩЗ, що потребує обов'язкового хірургічного лікування.

Якщо злоякісність новоутворення підтверджено, показана радикальна тиреоїдектомія. Звичайний план подальших дій, якщо результат біопсії описаний як «невизначений» або «неадекватна проба», полягає у виконанні повторної ТАПБ. Якщо решта даних змушує запідозрити злоякісний процес, слід виконати хірургічну біопсію. Чим більші розміри новоутворення, тим швидше слід виконати ТАПБ. Хворих, у яких результати біопсії свідчать про доброякісне новоутворення, слід ретельно спостерігати, а в разі виявлення росту новоутворення необхідно повторно виконати ТАПБ.

Результати ТАПБ розцінюють як остаточні, якщо у цитологічному висновку зазначено, що новоутворення злоякісне або підозріле на злоякісність, і такої позиції дотримуються доти, доки не з'являться точніші результати цитологічного дослідження. Перед висіченням солідного новоутворення ЩЗ, яке не накопичує радіоактивного йоду, показане виконання ТАПБ для надання хірургу даних, які допоможуть йому визначитися з характером і обсягом втручання, якщо під час біопсії пухлина виявилася злоякісною або підозрілою на злоякісність.

5 — хворих із доброякісним новоутворенням ЩЗ, які зазнали впливу іонізаційної радіації, слід лікувати LT_4 , оскільки результати проведених досліджень свідчать про зниження частоти рецидиву новоутворень ЩЗ після такого лікування. Вплив іонізаційного опромінення під час лікувальних втручань або з інших джерел, наприклад, із довкілля (Чорнобиль), супроводжується підвищеним ризиком захворювань ЩЗ (тиреоїдит, доброякісні новоутворення, папілярний рак). Чим молодший вік на момент впливу радіації і чим більша доза радіації, тим вищий ризик захворювання.

6 — дітям і підліткам з діагнозом папілярного раку ЩЗ з метастазами, мультифокального папілярного раку ЩЗ, фолікулярного раку, медулярного раку слід виконати тиреоїдектомію зі збереженням або реімплантацією паращитоподібних залоз. У хворих з папілярним і фолікулярним раком ЩЗ після хірургічного видалення показана абляційна терапія радіоактивним йодом, а лікування LT_4 слід титрувати під контролем рівня ТТГ, який має бути супресованим у межах 0,1—0,5 мОД/л. Також необхідно здійснювати моніторинг вмісту в сироватці тиреоглобуліну, виконуючи аналізи постійно в одній і тій самій надійній лабораторії, що має відповідний досвід і прово-

дять дослідження високоякісними методами, а також контролювати рівень ТТГ тестами третього покоління, визначати вміст в T_4 для забезпечення адекватності лікування LT_4 і підтримувати рівень тиреоглобуліну зниженим або невизначуваним. Підвищення рівня тиреоглобуліну в сироватці на тлі отримання хворим супресивної терапії LT_4 свідчатиме про рецидив хвороби, і в таких випадках показане візуалізаційне дослідження з радіоактивним йодом після відміни лікування T_4 або під час лікування синтетичним ТТГ чи тирогеном.

7 — оскільки медулярний рак ЩЗ успадковується автосомно-домінантним шляхом і відомі генетичні мутації Ret-протоонкогена, необхідно обстежувати всіх хворих з підозрою на медулярний рак. У разі позитивного результату в сиблінгів хворих, які мають цю патологію, слід провести дослідження ДНК на предмет наявності мутацій. У всіх випадках, коли виявлена мутація, показане виконання тотальної тиреоїдектомії відразу після встановлення діагнозу. Після тотальної тиреоїдектомії у хворих з медулярною карциномою необхідно здійснювати моніторинг рівня кальцитоніну в сироватці в базальному стані й після інфузії пен-

тагастрину. Залишок пухлини й раннє рецидивування можна виявити, якщо незабаром після операції рівень кальцитоніну в сироватці виявився підвищеним.

Багатоцентрові клінічні дослідження показали, що в дітей та підлітків з одиничним, добре диференційованим папілярним раком і відсутністю місцевої інвазії або метастазування пухлинного процесу можливе успішне лікування видаленням частки залози, зокрема перешийка. Цих хворих необхідно лікувати LT_4 для пригнічення ТТГ або доведення його до рівня нижче нормальних меж для відповідного віку. Також необхідно здійснювати моніторинг залишкової частки ЩЗ шляхом УЗД і контролювати рівень тиреоглобуліну в сироватці. До сьогодні відсутні результати віддаленого спостереження, які б дали змогу оцінити розвиток рецидивів захворювання після такого виду лікування.

Скорочення

АІТ — автоімунний тиреоїдит

ДАП-IV — дипептидил-амінопептидаза IV