**Практическое занятие №5.**

1. Тема: Опухоли щитовидной железы.

2. Цель: -общая: обучающийся должен обладать УК-1, УК-2, УК-3, ПК-1, ПК- 2, ПК-4, ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9, ПК-10.

-учебная цель: знать этиологию, патогенез, классификацию, особенности клинических проявлений опухолей щитовидной железы, уметь провести дифференциальную диагностику узловых образований щитовидной железы, владеть оценкой результатов лабораторных, инструментальных и цитологических методов диагностики при узловых образованиях щитовидной железы, алгоритмом постановки предварительного и развернутого клинического диагноза больным с раком щитовидной железы.

3.Вопросы для рассмотрения:

1. Классификация заболеваний щитовидной железы. Методы оценки функции щитовидной железы.
2. Дифференциальная диагностика узловых форм зоба. Аденомы и рак щитовидной железы. Отработка алгоритмов дифференциальной диагностики.
3. Использование гормонального анализа, ультрасонографии, сканирования щитовидной железы, биохимических показателей и других методов в диагностике рака щитовидной железы.
4. Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы в дифференциальной диагностике узловых форм зоба.
5. Морфологические формы рака щитовидной железы. Особенности клинической картины апластического рака щитовидной железы.
6. Медуллярный рак щитовидной железы. Клиника. Диагностика. Лечения.
7. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы. Показания, предоперационная подготовка, особенности оперативного пособия и послеоперационное ведение пациентов. Операционные осложнения.

4. Основные понятия темы

Этиология и патогенез.

В последние годы появились данные об участии онкогенов и опухоль супрессорных генов в механизмах развития рака. Онкогены являются частью генома, но обычно они находятся в "репрессированном", "неактивном" или "безмолвном" состоянии. Их активация может произойти под влиянием мутации, делеции или хромосомной транслокации. Такое состояние трансформирует клетки в состояние "неконтролируемого" роста. S. Yamashita и соавт. (1986) считают, что в нормальных клетках щитовидной железы под влиянием ТТГ может происходить экспрессия мутированных ядерных белков C-myc и C-fos, которые вовлечены в ответ клетки на стимулирующее действие факторов роста и ТТГ и которые обнаруживаются в аденомах и карциномах щитовидной железы. Мутация гена C-myc сочетается с фолликулярным и медуллярным раком щитовидной железы. Белок C-fos часто повышен при раках щитовидной железы, но пока нет данных, указывающих на взаимосвязь этого показателя с прогнозом заболевания. Точечные мутации генов Ras и Gsp онкогенов также выявляются в злокачественных опухолях щитовидной железы. При раке щитовидной железы точечные мутации Ras гена встречаются в кодоне 12, 13 или 61. Вследствие такой мутации ген теряет способность прерывать активность ГТФазы, в результате чего происходит постоянная стимуляция автономного роста. Активация всех трех форм Ras гена (K-, H-, N-Ras) чаще наблюдается при фолликулярном раке по сравнению с папиллярным раком щитовидной железы. Недавние сообщения итальянских ученых (I. Bongarzone и соавт., 1996) показали, что в папиллярном раке щитовидной железы имеется мутация RET и NTRK1 протоонкогена, учавствующих в кодировании рецептора тирозин киназы. Причем активация указанных генов была достоверно выше в возрастной группе 4-30 лет, что объясняет частоту папиллярного рака у детей Чернобыльской зоны и ранее выявленное у них активирование (почти в 60% случаев) онкогена RET. Идентифицирована мутация гена семейного полипоза, локализованного на хромосоме 5q21, и выявлена взаимосвязь мутаций этого гена в кодоне 1346 и вставки (insertion) аденина в кодоне 1556 при анапластическом раке щитовидной железы. В значительном количестве работ показано, что в патогенезе рака щитовидной железы определенную роль играет также опухоль-супрессорный ген p53. Ядерный фосфопротеин р53, локализованный на хромосоме 17, экспрессируется нормальными клетками и принимает участие в регуляции клеточного цикла и репликации ДНК. Кроме того, он ингибирует клеточный рост и трансформацию, вызванную различными онкогенами, т.е. полностью проявляет антионкогенные свойства. Мутация этого гена (чаще всего в экзоне 5-8) ведет к нарушению его опухоль-супрессорной функции и возможности трансформации ткани в злокачественную. Считается, что в туморогенезе щитовидной железы приимают участие одновременно несколько протоонкогенов (C-myc, C-fos, Ras, RET, Ntrk1) и опухоль-супрессорный ген р53.

Клиническая картина

Очень часто рак щитовидной железы представляет собой одиночный безболезненный узел, который расценивается как аденома или узловой зоб, реже в начале заболевания имеется диффузное увеличение щитовидной железы. Такая "аденома" склонна к более быстрому росту, чем обычный узловой зоб, приобретая более плотную консистенцию и вызывая чувство давления в области щитовидной железы. При обследовании выявляется увеличение регионарных лимфатических узлов, свидетельствующих о злокачественном течении опухоли щитовидной железы. Функциональное состояние щитовидной железы, как правило, остается в пределах нормы и лишь при значительных размерах опухоли могут развиваться явления гипотироза и значительно реже - умеренного тиротоксикоза. В других случаях первые клинические признаки рака щитовидной железы являются следствием его метастазирования в легкие, кости или реже в головной мозг и надпочечники. Опухоль щитовидной железы может достигать больших размеров, прорастая капсулу железы и фиксируя трахею и другие органы средостения (пишевод, возвратный нерв), может вызывать дисфагию, одышку, дисфонию или осиплость и огрубение голоса. Щитовидная железа при этом становится неподвижной.

Папиллярный рак.

Фолликулярный рак.

Медуллярный рак.

Анапластический рак.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Необходимо дифференцировать рак щитовидной железы от солитарного и многоузлового зоба. Единичные аденомы растут медленно, в течение нескольких лет, и обычно обнаруживаются пальпаторно при достижении диаметра не менее 0,5-1 см, как правило, случайно. Дисфагия, затруднение дыхания, боль характерны для опухолей больших размеров. Около 60-70% узлов или аденом щитовидной железы гипофункциональны и плохо поглощают радиоактивный йод ("холодный" узел), 20-25% по своей способности поглощать радиоактивный йод не отличаются от нормальной (близлежащей) ткани железы и около 5 -10% имеет повышенную функциональную активность ("горячий" узел), вызывая клиническую картину тиротоксикоза; такие узлы, как правило, имеют диаметр 3 см и более.

Многоузловой зоб развивается в течение многих лет, чаще у лиц, проживающих в йоддефицитных районах. Если раньше считалось, что такой зоб редко подвергается малигнизации, то исследованиями последних лет установлено, что это утверждение несправедливо. Онкологическая настороженность в йоддефицитных регионах должна быть даже повышена. Аутоиммунный тироидит, как и диффузный токсический зоб, как правило, не малигнизируется, однако сочетание аутоиммунного тироидита или диффузного токсического зоба и рака щитовидной железы не является редкостью. "Горячие" узлы также редко малигнизируются, "холодные" узлы озлокачествляются чаще.

Дифференцированный рак щитовидной железы (папиллярный, фолликулярный) способен концентрировать радиоактивный йод, хотя значительно слабее, чем окружающая здоровая ткань. Однако нормальный биосинтез тироидных гормонов в клетках опухоли нарушен, и такая опухоль секретирует йодальбумин, не обладающий биологической активностью. Как отмечалось выше, фолликулярный рак иногда способен в незначительном количестве секретировать и тироглобулин, что не имеет физиологического значения. Часто диагноз рака щитовидной железы основывается на клинической картине. Правильной диагностике помогает биопсия щитовидной железы.

Прогноз рака щитовидной железы несколько лучше по сравнению с раком других органов. Так, по данным E. Mazzaferri и Oppenheimer (1995), выживаемость в течение 5 лет от всех видов рака щитовидной железы в 1960-63 гг. была около 83%, в 1974-76 гг. - 91,8%, а в 1981-1986 гг. - 94,2%. По мнению указанных авторов, улучшение показателей в основном связано с более ранней диагностикой, особенно дифференцированных форм рака.

5. Рекомендуемая литература:

1. Эндокринология: национальное руководство /под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1072 с.
2. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей/И.И.Дедов, М.И.Балаболкин, Е.И.Марова и др.; Под ред.акад. РАМН И.И.Дедова.- М.: Медицина, 2000. – 568 с.
3. Александрова Г.Ф. Болезни щитовидной железы // Руководство по терапии/ Под ред. Н.Р. Палеева. – М.: Медицина, 1995. – С.163-231.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Рук. для практикующих врачей /И.И.Дедов, Г.А.Мельниченко, Е.Н.Адреева и др. Под общей ред.И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. -.М.:Литтерра, 2006. - 1080 с.

6. Организация самостоятельной работы ординаторов

**а) Обязательная:** курация больных, работа с лекционным материалом, работа с учебниками, учебными пособиями, информационно-литературный поиск, подготовка реферата, доклада, подготовка к рубежному контролю

**б) Необязательная:** участие в конкурсе рефератов, защита рефератов, написание историй болезни.

Контроль самостоятельной работы: тестирование, собеседование, приём практических умений и навыков.