

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

УДК: 616.441-008.64-02.616.441-089.87

**КАЗАКОВ
Музроб Куканович**

**«Выбор хирургической тактики в лечении узловых
образований щитовидной железы»**

**Диссертация на соискание академической степени магистра
(5A720116 - Хирургия)**

**Научный руководитель:
к.м.н., доц. З. Б. Курбаниязов**

Самарканд – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I	
УЗЛОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	9
1.1. Диагностика узловых образований щитовидной железы.	13
1.2. Хирургическое лечение узловых образований щитовидной железы.....	23
ГЛАВА II	
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Общие сведения о больных с узловыми образованиями щитовидной железы	33
2.2. Методы исследования.....	37
ГЛАВА III	
ДИАГНОСТИКА УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	
3.1. Особенности клинической картины в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы	42
3.2. Радиоизотопное сканирование в диагностике заболеваний щитовидной железы.....	49
3.3 . Ультразвуковое исследование в диагностике заболеваний щитовидной железы.....	52
3.4. Тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике заболеваний щитовидной железы.....	52
3.5. Интраоперационные методы диагностики узловых образований щитовидной железы (методы мазков-отпечатков и срочного гистологического исследования)	59
ГЛАВА IV	
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	69
4.1. Хирургическая тактика при узловых образованиях щитовидной	

железы.....	69
4.2. Объём оперативного вмешательства при узловых образованиях щитовидной железы.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	78
ВЫВОДЫ.....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....	88

СОКРАЩЕНИЯ

АД - артериальное давление

АЩЖ — аденома щитовидной железы

ДИ - доверительный интервал

ИОЛАС - интраоперационная лазерная аутофлюоресцентная спектроскопия

КТ - компьютерная томография

КЩЖ — киста щитовидной железы

КЩС - кислотно - щелочной состав

МРТ - магнито-резонансная томография

МУЭЗ — многоузловой эутиреодный зоб

ОР - отношение риска

ОШ - отношение шансов

РНС - радионуклидное сканирование

РЩЖ - рак щитовидной железы

САР - снижение абсолютного риска

СОР - снижение относительного риска

ТАБ - тонкоигольная аспирационная биопсия

ТТГ - тиреотропный гормон

УЗИ - ультразвуковое исследование

УО - узловое образование

ХАИТ — хронический аутоиммунный тиреоидит

ЧБНЛ — число больных, которым необходимо проведение предложенного комплекса лечебно-диагностических мероприятий для предупреждения 1 случая ошибочной интраоперационной морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы.

ЩЖ - щитовидная железа

T₃ - трийодтиронин

T₄ – тироксин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению числа УО ЩЖ [46]. Частота выявляемости узлов в ЩЖ зависит от метода исследования. При пальпации ЩЖ УО обнаруживают у 46% населения в районах с достаточным содержанием йода в воде и пище, в зонах зобной эндемии распространенность их несколько выше. При УЗИ ЩЖ частота выявления не диагностированных ранее узлов у взрослых составляет 13-40%. При аутопсии лиц, умерших от нетиреоидных заболеваний, узлы в ЩЖ находят более чем у половины людей [28.33.80.].

Широкое внедрение в клиническую практику современных методов исследований (сканирование, ультразвуковое исследование, пункционная биопсия, иммунологические исследования и др.), позволило существенно увеличить дифференциально-диагностические возможности при УО ЩЖ. Однако дооперационные методы исследования не позволяют в 100% случаев установить достоверный диагноз. Огромная роль уделяется методам интраоперационной диагностики УО ЩЖ. Однако в многочисленных работах приводятся противоречивые данные о диагностической ценности каждого метода, а также о возможностях их сочетания или последовательного применения.

Огромное диагностическое значение интраоперационного гистологического исследования признается всеми исследователями. В большинстве наблюдений этот метод позволяет верифицировать диагноз и определить выбор необходимого объема оперативного вмешательства. Однако существуют трудности в интерпретации данных гистологического исследования и ошибочные заключения [29.34.53].

Интраоперационная полярография, основанная на определении уровня относительного насыщения кислородом паренхимы ЩЖ, позволяет дифференцировать неопухолевые заболевания и опухоли ЩЖ, при чем данные метода совпадают с гистологическим заключением. Однако метод не позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные заболевания ЩЖ.

Интраоперационный рентгенофлюоресцентный анализ и интраоперационная лазерная аутофлюоресцентная спектроскопия позволяют с высокой точностью уточнить характер поражения железы и выбрать адекватный объем хирургического вмешательства.

Однако данные методы требуют дорогостоящего оборудования и реагентов, а также высокой квалификации специалистов.

Интраоперационная трепанобиопсия широко применяется в диагностике УО ЩЖ. Однако данный метод вызывает сомнения у ряда авторов. По мнению K.Torner et P.Lentonturier (1975); H.Holms et al. (1977) метод малоубедителен для верификации аутоиммунного тиреоидита и рака ЩЖ.

Своевременная и точная диагностика УО ЩЖ имеет важное значение в выборе метода лечения, объема и характера оперативного вмешательства.

В настоящее время существуют 2 полярные точки зрения в отношении объемов оперативного вмешательства при УО ЩЖ. Одни авторы считают, что операция должна быть максимально радикальной, другие придерживаются щадящих, органосохраняющих операций [19, 44, 77, 96]. Сторонники первого мнения указывают на возрастающую частоту РЩЖ, в том числе и микрокарцином. Вместе с тем значительное число эндокринных хирургов [8, 30, 88, 92] считают, что подход должен быть ориентированным на экономные резекции ЩЖ. Данный подход диктуется тем, что при увеличении объема операции возрастает количество осложнений.

Однако существует и третья точка зрения. По мнению ряда авторов, при УО ЩЖ операция должна быть радикальной и одновременно эндокринологически щадящей, в зависимости от их морфологической формы. В последние годы появляются работы, где проводится более четкая морфологическая дифференцировка понятия УО ЩЖ, и на основании этого определяется объем операции [35, 52].

Таким образом, несмотря на использование комплекса современных методов диагностики, не всегда возможно правильно установить морфологический диагноз, что свидетельствует о необходимости совершенствования существующих и поиска новых более информативных методов диагностики УО ЩЖ. Вышеизложенные данные указывают на то, что проблема диагностики и хирургического лечения УО ЩЖ еще далека до своего завершения. Поэтому все новые исследования в данном направлении являются актуальными и имеют большую практическую ценность.

Цель исследования: разработать оптимальный подход к интраоперационной диагностике и хирургическому лечению УО ЩЖ, направленный на улучшение результатов.

Задачи исследования:

1. Оценить дифференциально-диагностические возможности применяемых методов дооперационной диагностики УО ЩЖ.
2. Разработать и внедрить в хирургическое лечение комплекс наиболее информативных интраоперационных методов диагностики УО ЩЖ.
3. Оптимизировать тактику и объем хирургического вмешательства при УО ЩЖ в зависимости от данных дооперационных и интраоперационных методов исследований.
4. Сравнить результаты хирургического лечения больных с УО ЩЖ контрольной и основной групп.

Научная новизна работы

При выполнении поставленных задач решены следующие аспекты проблемы интраоперационной диагностики и хирургического лечения УО ЩЖ.

Проблема оптимизации интраоперационной диагностики и хирургического лечения больных с УО ЩЖ изучена на большом клиническом материале с проведением ретроспективного и математического анализа клинических, морфологических, лабораторных данных.

Впервые проведен комплексный анализ частоты, характера неудовлетворительных результатов хирургического лечения УО ЩЖ и выявлены ведущие неблагоприятные факторы, которые необходимо учитывать при предоперационной подготовке и во время операции.

Впервые разработана комплексная система интраоперационной диагностики и хирургической тактики УО ЩЖ, доказана ее клиническая эффективность.

Практическая значимость

Результаты проведенного исследования имеют важное значение для хирургии и практического здравоохранения в целом.

Проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения УО ЩЖ, который позволил вскрыть причины неудовлетворительных исходов лечения этой патологии.

Врачам-хирургам практического здравоохранения предложен алгоритм хирургической тактики у больных с УО ЩЖ.

Рекомендуемый комплекс диагностики и хирургического лечения УО ЩЖ прост, экономичен, дает хорошие результаты лечения, имеет существенное значение для хирургии и практического здравоохранения в целом, и может быть рекомендован хирургам общего профиля.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Оптимизация интраоперационной диагностики позволяет значительно снизить количество неудовлетворительных результатов хирургического лечения УО ЩЖ.
2. Проведенные исследования и полученные результаты позволяют повысить эффективность лечения больных с УО ЩЖ: снизить процент послеоперационных осложнений, существенно повысить экономическую эффективность лечения за счет сокращения пребывания больного в стационаре.

Практическое использование полученных результатов

Результаты комплексного подхода к интраоперационной диагностики и хирургическому лечению УО ЩЖ внедрены в практику работы хирургического отделения клиники СамМИ.

Результаты исследований используются на лекциях и практических занятиях со студентами лечебного факультета Самаркандского медицинского института.

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, которые достаточно полно отражают содержание работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 98 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована таблицами (24), рисунками (22). Список литературы содержит 54 отечественных и 46 иностранных источников.

ГЛАВА I

УЗЛОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы)

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению числа УО ЩЖ [46]. Частота выявляемости узлов в ЩЖ зависит от метода исследования. При пальпации ЩЖ узловые образования обнаруживают у 4-6% населения в районах с достаточным содержанием йода в воде и пище, в зонах зобной эндемии распространенность их несколько выше. При УЗИ ЩЖ частота выявления не диагностированных ранее узлов у взрослых составляет 13-40%. При аутопсии лиц, умерших от нетиреоидных заболеваний, узлы в ЩЖ находят более чем у половины людей [22,48].

Распространенность рака ЩЖ среди узловых образований, ЩЖ, по данным разных авторов, составляет от 2,4 до 31,4%. По данным В.В.Двойрина (2001), темп прироста рака ЩЖ за последнее десятилетие составил 131-133%, что значительно превышает показатели других онкологических заболеваний. По данным Американского онкологического общества, в США ежегодно регистрируется около 17000 новых случаев заболевания и около 1300 случаев смерти, связанной с раком ЩЖ. В связи с этим проблема дифференциальной диагностики УО ЩЖ становится особенно актуальной.

Проблема ранней диагностики и своевременного адекватного лечения патологических образований ЩЖ, которые на сегодняшний день встречаются у 4-10% населения, до сих пор остаётся актуальной. По данным Исмоилова С.И. частота встречаемости узловых эутиреоидных заболеваний составляет от 10 до 62%. Под термином «узловые заболевания» рассматривают узловой коллоидный зоб (УКЗ), аденомы, «псевдоузлы» при хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАТ), различные морфологические варианты РЩЖ, а так же их сочетания. О том, что распространённость очаговых поражений ЩЖ чрезвычайно высока во многих странах мира, свидетельствуют многочисленные исследования. Так во Франции на 1 тыс. человек приходится в среднем 35% узловых образований ЩЖ, в США на 100 человек -21% (4-7% всего населения), в Японии на 450 человек- 19%. В Узбекистане на 2 тыс. населения приходится в среднем до

10% очаговой патологии [3]. Рядом авторов отмечено, что количество очаговых образований ЩЖ с возрастом увеличивается [19,20,22].

До настоящего времени существовало множество морфологических классификаций заболеваний ЩЖ, которые отражены в работе Мельниченко Г.А. в 50-е годы была предложена подробная патоморфологическая классификация Абрикосова-Арндта, отражающая различные формы узлового зоба; в 1973 году Алёшин Б.В. и Генес С.Г. приводят аналогичную классификацию, в которой узловой зоб, как самостоятельная единица уже не используется; предложенная в свою очередь Воскобойниковым И.О. клинико-морфологическая классификация многоузловых образований отдельно рассматривает УКЗ, аденомы, различные формы рака, узлы различной морфологической структуры на фоне ХАИТ и сочетание различных гистологических форм; в классификации Хмельницкого О.К.(1997) рассматриваются только опухоли.

Единой общепринятой морфологической классификации УО ЩЖ в настоящее время не существует. До сих пор продолжается горячая дискуссия о клинической ценности и значимости той или иной классификации патологии ЩЖ. Анализ литературы показал, что мнения разных авторов во многом расходятся, а не редко и исключают друг друга [44, 96]. Так говоря о классификации УО ЩЖ, ряд авторов предлагают пользоваться схемой Э.ГТ. Касаткиной (2001). В то же время Е.Ф. Лушников (2002) утверждает, что предложенная схема является спорной, подчеркивая, что зоб как понятие нельзя рассматривать в отрыве от теории и практики медицины и предлагает наряду со специальными классификациями О.В. Николаева (1955), О.К. Хмельницкого (1997) и др. использовать предложенную им базовую классификацию:

1. Йоддефицитные болезни (зобная болезнь).

1.1. Гиперпластический зоб.

1.2. Гипертрофический зоб.

1.3. Смешанный зоб.

2. Аутоиммунные болезни.

2.1. Болезнь Грейвса.

2.2. *Болезнь Хасимото.*

3. Воспалительные болезни.

3.1. *Тиреоидиты микробные.*

3.2. *Тиреоидит деКервена.*

3.3. *Тиреоидит Риделя.*

4. Генетические болезни.

4.1. *Дисгормональная струма.*

4.2. *Врожденные аномалии.*

5. Новообразования.

5.1. *Доброкачественные.*

5.2. *Злокачественные.*

6. Комбинированные болезни.

6.1. *Разные болезни одной ЩЖ.*

6.2. *Болезни ЩЖ и других органов у одного пациента.*

7. Другие болезни.

Важной проблемой является использование в научной и практической деятельности принятых международных классификаций. Например, международная гистологическая классификация опухолей ЩЖ (ВОЗ, 1988) на русский язык не была переведена, а потому для части патологов оказалась недоступной [96]. До настоящего времени это является одной из причин разногласий в диагнозах и наряду с низким качеством гистологических препаратов в некоторых медицинских учреждениях источником неточностей в статистике новообразований. Так диссонансом выглядят данные Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) о распределении гистологических форм рака ЩЖ [69].

В нашей работе мы пользовались объединенной клинико-морфологической классификацией узловых образований щитовидной железы, так как она наиболее полно отражает сущность патологических процессов в ЩЖ:

1. Узловой (много-) эутиреоидный коллоидный зоб (коллоидный частично пролиферирующий зоб, коллоидный пролиферирующий зоб, коллоидный активно пролиферирующий зоб, коллоидный зоб с явлениями аденоматоза аденоматозный зоб).

2. Аденомы из А- и В- клеток (аденомы из А-клеток - фолликулярного строения, папиллярного строения; аденомы фолликулярного строения из В- клеток).

3. Узлы различной морфологической структуры на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита (аденомы и (или) коллоидные зобы на фоне ХАИТ, гипертрофические формы ХАИТ).

4. Рак ЩЖ (папиллярные аденокарциномы, фолликулярные аденокарциномы, смешанные папиллярно-фолликулярные аденокарциномы, низкодифференцированные, недифференцированные (анапластические) карциномы, С-клеточные карциномы разнообразного строения).

5. Сочетание различных гистологических форм (аденомы в сочетании с коллоидным зобом, различные формы аденокарцином в сочетании с коллоидным зобом или с аденомами).

Все факторы, ведущие к образованию узлов в ЩЖ разделяют на 3 группы: генетические (44,2%), дисгормональные расстройства (61,2%) и экзогенные факторы (37,8%).

Основной причиной возникновения узлового коллоидного зоба является йодный дефицит различного происхождения. При недостаточном поступлении йода для поддержания эутиреоидного состояния происходит усиление продукции менее йодированного, но биологически более активного Т₃, тогда как содержание Т₄ снижается. По механизму обратной связи повышается секреция ТТГ, что приводит к увеличению количества тиреоцитов. Кроме ТТГ, существуют полипептиды, повышающие функциональную активность и способность к размножению тиреоидных клеток —

"эпидермальный фактор роста", "рост стимулирующий иммуноглобулин", соматотропный гормон. Повышенный уровень фтора и кальция в питьевой воде приводит к развитию узлов в ЩЖ. Антитиреоидные препараты и сульфаниламиды могут также дать зобогенный эффект.

Опухоли ЩЖ возникают из 4 типов клеток: фолликулярных А-клеток, фолликулярных В-клеток (клеток Гюртле - Ашкенази, зоинофильных клеток, оксифильных клеток, онкоцитов), парафолликулярных С-клеток и из нетиреоидных ("пришлых") неэпителиальных клеток. Доброкачественные и злокачественные поражения с фолликулярно-клеточной дифференциацией составляют 90—95% опухолей ЩЖ. Фолликулярная аденома доброкачественная инкапсулированная опухоль ЩЖ, возникающая из А- и В- клеток ЩЖ. Парафолликулярные или С-клетки не участвуют в формировании аденом ЩЖ, а являются источником С-клеточных аденокарцином и медуллярного рака. Возникновение аденом и РЩЖ является следствием нарушения клеточной пролиферации тиреоцитов. Не последнее место в этом отведено наследственной предрасположенности, воздействию ионизирующей радиации [38, 20].

1.1 Диагностика узловых образований щитовидной железы

Выявить РЩЖ на основании только данных анамнеза и физикального обследования довольно сложно. Это связано с тем, что большинство злокачественных опухолей ЩЖ относятся к высокодифференцированным и ничем не отличаются от доброкачественных узлов ЩЖ. Такие общепринятые критерии злокачественности, как быстрый рост узла и плотная консистенция, мало помогают в дифференциальной диагностике доброкачественных заболеваний и рака ЩЖ. Так, с одной стороны, быстрый рост узла часто наблюдают при кровоизлиянии в аденому, а у лиц с тиреоидитом Хасимото в ЩЖ обнаруживают плотные узлы, с другой злокачественный узел может быть мягким при пальпации и длительно существовать в ЩЖ без признаков роста. Такие критерии злокачественности узла, как отсутствие смещаемости при глотании, охриплость голоса, увеличение регионарных лимфатических узлов, являются более специфичными, однако встречаются крайне редко. Между тем, клинические данные следует обязательно учитывать

при оценке УО ЩЖ. Прежде всего, те из них, которые указывают на высокий риск злокачественности данного узла, а именно, возраст больного старше 60 лет и моложе 25 лет, мужской пол, облучение области головы и шеи в анамнезе, размер узла, превышающий 3-4 см [48].

В некоторых случаях в решении вопросов диагностики помогает семейный анамнез. У больных с синдромом МЭН-1 (аденома гипофиза, гиперпаратиреоз, островковоклеточные опухоли поджелудочной железы) могут быть выявлены аденомы ЩЖ, аденомы надпочечников. По данным ряда исследователей, у 6% больных с аденомами ЩЖ отмечен семейный анамнез злокачественных поражений ЩЖ [18]. Аденомы ЩЖ с частотой от 0,8 до 1,4% встречаются также при наследственно обусловленных синдромах — болезни Каудена, синдроме Гарднера, иногда сочетаются с семейным полипозом толстой кишки [38, 80].

Информативность пальпаторного обследования составляет от 35 до 62,5%, а в 25 - 36% наблюдений пальпируемые солитарные узлы при применении дополнительных методик оказываются множественными [44, 150]. Проведенный анализ показывает, что в 26 — 40% наблюдений имеется несовпадение данных пальпаторного обследования в отношении количества узлов с оперативными находками [40, 55, 68]. Достоверность пальпаторного исследования зависит от размера и месторасположения узла, размера и формы шеи, опыта врача.

Наряду с общепринятыми лабораторными исследованиями (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма), больным с УО ЩЖ необходимо исследование гормонального статуса. При выявлении у пациента УО ЩЖ показана оценка уровня ТТГ высокочувствительным методом [48]. При обнаружении сниженного уровня ТТГ дополнительно проводится определение уровня свободного Т4 и свободного Т3, при обнаружении повышенного ТТГ - уровня свободного Т4. Определение уровня тиреоглобулина, а также антител к ЩЖ в диагностическом поиске при узловом зобе не целесообразно.

Лабораторные методы диагностики позволяют уточнить диагноз заболевания, но не исключают ошибки в их трактовке. Так, при климаксе в крови может наблюдаться

повышение содержания ТТГ при интактной щитовидной железе. Повышенный титр антител к тиреоглобулину и к пероксидазе тироцитов может быть получен у больных с неэндокринными заболеваниями при приеме препаратов, влияющих на характер иммунного ответа.

Широкое внедрение в клиническую практику современных инструментальных методов исследований позволило существенно увеличить дифференциальные возможности в диагностике УО ЩЖ [44, 48]. Однако в многочисленных работах приводятся противоречивые данные о диагностической ценности каждого из существующих методов, а также о возможностях их сочетания или последовательного применения. До сих пор "золотым" стандартом диагностики УО ЩЖ остается плановое гистологическое исследование. Своевременная и точная диагностика УО ЩЖ имеет важное значение в выборе метода лечения, объема и характера оперативного вмешательства.

Обзорная рентгенография не имеет существенного значения в диагностики УО ЩЖ и позволяет судить о характере поражения лишь по косвенным признакам смещение, сдавление трахеи и пищевода, ретротрахеального пространства.

Широко применялся метод пневмотиреоидографии, заключающийся в контрастировании щитовидной железы введением кислорода в межфасциальное пространство шеи [9]. Были выделены прямые (изменения видимых контуров щитовидной железы) и косвенные признаки (оттеснение и сдавление трахеи, пищевода, мышц, крупных кровеносных сосудов) поражения щитовидной железы. Этот метод использовался для диагностики загрудинного зоба, узловых форм зоба [49].

Около трех десятилетий назад появились первые работы, посвященные применению термографии в диагностике заболеваний щитовидной железы. Большинство работ было посвящено дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных заболеваний щитовидной железы [22, 66]. Однако ряд авторов отмечают тот факт, что не установлена корреляционная зависимость между данными термографии, гистологической структуры и размеров опухоли щитовидной железы [33].

До сих пор для дифференциальной диагностики заболеваний щитовидной железы применяется непрякая чрезкожная тиреоидолимфография [50, 71]. Этот метод позволяет

получить дополнительную информацию о структуре, топографии, форме, контурах и размерах щитовидной железы, в определенной степени оценить внутриорганный распространённость патологического процесса, являясь при этом достаточно простым и доступным [50, 71, 85].

Тиреоидолимфография может быть использована для прижизненного изучения лимфообращения в щитовидной железе. По данным некоторых авторов, тиреоидолимфография позволяет на основании данных о скорости распространения и выведения контрастного вещества судить о функциональном состоянии щитовидной железы [50]. Этот метод позволяет визуализировать небольшие узловые образования более достоверно, чем сканирование проводить дифференциальную диагностику между узловым и многоузловым зобом помогает в диагностике рака щитовидной железы

Однако, по мнению М.П. Черенко (1989) тиреоидолимфография не имеет решающего значения в диагностике рака щитовидной железы. И.А.Шухгалтер и соавт. (1987) считают, что при развитии рака в доброкачественной опухоли (узловой зоб, аденома), лимфографические признаки злокачественности отсутствуют до момента выхода процесса за капсулу.

С.А.Сергеев (1985) подчеркивает, что тиреоидографические критерии злокачественности были достоверны только при распространенных злокачественных поражениях и не имеют практического значения для дифференциальной диагностики.

А.Волло ат а1. (1959) предложили метод артериографии для диагностики заболеваний щитовидной железы. Ряд исследователей использовали его в диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы. Артериография в диагностике заболеваний щитовидной железы имеет вспомогательное значение и должна проводиться по строгим показаниям только в тех случаях, когда другие методы не дают необходимой диагностической информации.

Одним из методов, применяемым для обследования пациентов с УО ЩЖ, является РНС ЩЖ. Характер накопления радиофармпрепарата в ЩЖ обусловлен ее функциональной активностью. Сканограмма дает возможность определить топографию, форму, размеры доли, а также функциональную активность узловых образований и паренхимы ЩЖ.

Трудно не согласиться с мнением ряда исследователей, о том, что на современном этапе развития тиреоидологии выявление УО ЩЖ при РНС нецелесообразно, так как полученная при помощи метода информация не представляет большой диагностической ценности. Существовавшее ранее мнение о том, что подозрительными на рак являются "холодные" узлы, в настоящее время подвергается сомнению, поскольку есть данные, подтверждающие, что раковые опухоли также способны накапливать препараты, описаны случаи выявления рака в функционирующих, "теплых" и гиперфункционирующих, "горячих" узлах. Частота малигнизации в "горячих узлах", по сообщениям разных авторов, составляет 16 - 20%. С другой стороны, несмотря на то, что на сканограмме рак ЩЖ выглядит как нефункционирующий или "холодный" узел, большинство "холодных" узлов при гистологическом исследовании оказываются коллоидными, рак среди них обнаруживают в 15 - 20% наблюдений.

Появились публикации ряда авторов об успешном выявлении малигнизации аденом ЩЖ при одновременном использовании двух изотопов - Th^{201} и I [38]. Вместе с тем указанные авторы, равно как и большинство других исследователей, не считают целесообразным рутинное использование РНС для дифференциальной диагностики новообразований ЩЖ.

К недостаткам метода следует отнести необходимость введения радиоактивного вещества в организм пациента, сложности при выявлении образования менее 15 мм, невозможность дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных узловых образований, при МУЭЗ интерпретация сканограмм затруднительна и сопровождается наибольшим числом ошибок. Однако использование РНС ЩЖ в отдаленном периоде информативно для уточнения локализации остаточной и эктопированной тиреоидной ткани, определения метастазов в региональных лимфатических узлах. Таким образом, в настоящее время сканирование не имеет существенного значения в дифференциальной диагностике УО ЩЖ.

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография методы дорогостоящие, недоступные для большинства пациентов и не имеющие значительных преимуществ перед традиционными диагностическими тестами - могут быть использованы

для выявления загрудинного зоба, метастазов опухолей, для выявления инвазии смежных структур при местно- распространенной форме рака [48]. В типичных клинических случаях КТ и МРТ не имеют сколько-нибудь статистически значимых преимуществ перед УЗИ в сочетании с ТАБ под ультразвуковым контролем [44, 48]. Большинство исследователей, учитывая вышеизложенное, не считают их методом выбора при большинстве заболеваний ЩЖ [21, 44, 48, 49]. Применение УЗИ, обладающего высокой диагностической эффективностью, более предпочтительно, чем КТ и МРТ.

Ультразвуковое исследование в настоящее время наиболее широко используется для выявления УО ЩЖ. С высокой разрешающей способностью УЗИ позволяет определить локализацию и размеры узлов, оценить ультразвуковые характеристики, на основании которых возможно проведение дифференциальной диагностики узловых образований. Так при УЗИ ЩЖ частота выявления не диагностированных ранее узлов у взрослых составляет 13 - 40%. Гиперэхогенные узлы чаще являются доброкачественными, чем узлы гипоэхогенные [14, 29]. Следует отметить, что в ряде работ гиперэхогенные структуры узла часто выявляются при высокодифференцированной фолликулярной аденокарциноме. Диагностическое значение имеют кальцификаты: периферическая кальцификация свидетельствует о доброкачественности узла, выявление микрокальцификатов в его центре подозрительно на злокачественные изменения. Гипоэхогенный венчик более характерен для фолликулярных аденом и злокачественных образований. Другие авторы считают гипоэхогенный венчик признаком коллоидного зоба. Чувствительность УЗИ при выявлении фолликулярных аденом колеблется от 47 до 74%. Чувствительность УЗИ в диагностике многоузлового эутиреоидного зоба составляет от 26 до 68%. Высока эффективность УЗИ в выявлении регионарных лимфатических узлов (80 - 92%). Однако практически не представляется возможным провести дифференциальный диагноз пораженных и неизмененных лимфатических узлов. Учитывая высокую интенсивность кровотока в ЩЖ, дифференциально-диагностическая значимость доплерографического исследования при узловых образованиях ЩЖ незначительна.

В предоперационном обследовании больного придается большое значение ТАБ. По сводным данным, общая чувствительность ТАБ при заболеваниях ЩЖ составляет 60 -94%,

специфичность достигает 94 -100%. Процент ложноотрицательных результатов варьирует от 4 до 11 (в среднем 5%), ложноположительных - от 0 до 10 (в среднем 3%). Получение адекватного цитологического материала с помощью ТАБ, по данным литературы, возможно в 80 - 98% наблюдений, что во многом зависит от опыта специалиста, проводящего указанную диагностическую процедуру. Некоторые исследователи предпочитают толстоигольную биопсию ЩЖ, указывая на ее преимущества. С помощью указанной процедуры можно получить столбик ткани для гистологического исследования. Многие исследователи считают, что эффективность ТАБ и толстоигольной биопсии в диагностике заболеваний ЩЖ приблизительно одинакова, но при толстоигольной биопсии отмечается большее число осложнений. По данным Н.И.Никитиной (1972), совпадение данных цитологического и гистологического исследований при коллоидном зобе наблюдается в 75%, при аденомах - в 93%, при раке ЩЖ - в 100% случаев. Такие же данные приводятся и в других современных исследованиях. Чувствительность ТАБ в выявлении рака ЩЖ, по данным большинства авторов, составляет от 10 до 62%. Пункционная биопсия позволяет установить диагноз лишь в 3/4 всех случаев рака ЩЖ. Диагностическая ценность при фолликулярном раке более низкая (не более 40%). Особенно трудно при пункционной биопсии отличить фолликулярную аденому, которая является доброкачественной опухолью, от фолликулярного рака. Поэтому фолликулярная аденома независимо от размеров и степени активности является показанием к оперативному вмешательству. Чувствительность ТАБ при МУЭЗ снижается по сравнению с чувствительностью при солитарных УО ЩЖ. Чувствительность метода, по данным разных исследователей, составляет 60 - 94%, специфичность достигает 64 - 86%.

Морфологический материал, полученный при ТАБ, принято делить на 4 категории: 1) доброкачественные изменения; 2) злокачественные изменения; 3) подозрительные на злокачественные; 4) недостаточный для исследования материал.

Частота выявления доброкачественных изменений в узловых образованиях ЩЖ составляет в среднем 70%. Доброкачественные изменения включают в себя коллоидный зоб, тиреоидиты и нормальную ЩЖ.

Злокачественные изменения обнаруживают в среднем у 4% больных. Папиллярный рак легко диагностируется с помощью ТАБ. Диагностическая ценность ТАБ при фолликулярной аденокарциноме не более 40% .

Подозрительные или неопределенные изменения выявляют в среднем у 10% больных. В группу подозрительных изменений обычно включают фолликулярные и портлеклеточные опухоли ЩЖ. На основании цитологического исследования нельзя отличить фолликулярную аденому от фолликулярного рака. Именно поэтому их объединяют в одну цитологическую категорию — фолликулярную опухоль из А или В-клеток [48, 172]. С портлеклеточными неоплазмами поступают аналогичным образом по той же самой причине. В связи с высокой частотой встречаемости в этой группе рака ЩЖ (около 20%) большинство специалистов рекомендуют их удаление со срочным гистологическим исследованием.

Непредставительные аспираты обнаруживают у 15 - 20% больных. Недостаточными аспираты чаще всего бывают при пункции кистозноизмененных и хорошо кровоснабжаемых узлов. Кисты являются характерным признаком длительно существующего узлового коллоидного зоба, однако частота встречаемости папиллярного рака в таких узлах составляет 20% . Если же при повторных пункциях цитологическое заключение определяет узел как "содержимое кисты", его рекомендуют оперировать.

Заключение морфолога должно содержать описательную часть и стандартный цитологический диагноз. Среди стандартных заключений по результатам цитологического исследования материала, полученного при ТАБ ЩЖ, могут быть рекомендованы следующие:

1. Неопухольевые заболевания щитовидной железы
 - а) коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб
 - б) аутоиммунный тиреоидит
 - в) подострый (гранулематозный) тиреоидит
2. Злокачественные опухоли
 - а) папиллярная карцинома
 - б) медуллярная карцинома

- в) анапластическая карцинома
- г) лимфома
- д) метастазы экстратиреоидной опухоли в ЩЖ

3. Подозрительные на злокачественные

- а) фолликулярная опухоль (неоплазия)
- б) неоплазия из клеток Гюртле-Ашкинази

Использование заключений, содержащих одну только описательную часть, а также формулировок без конкретного цитологического диагноза («атипичных клеток не обнаружено» и т. п.) требует пересмотра препаратов или повторной ТАБ и должны рассматриваться как неинформативные.

Недостатком ТАБ является то, что манипуляция осуществляется практически "вслепую", опираясь на данные пальпации. Наибольшую перспективу развития визуального контроля при проведении пункционной биопсии современные исследователи видят в использовании УЗИ. ТАБ с ультразвуковым наведением позволяет увеличить чувствительность до 93%, а специфичность до 89%. Получение цитологического материала при непальпируемых образованиях ЩЖ возможно только под контролем УЗИ. По данным Е.И.Трофимова (1997), при сравнительной оценке результатов цитологического исследования, полученных при пункции непальпируемых узловых образований под контролем УЗИ и планового морфологического исследования диагнозы совпадали в 77,1% наблюдений.

Таким образом, как показывают данные литературы, дооперационные методы исследования не позволяют в 100% случаев установить достоверный диагноз. В связи с этим большая роль уделяется методам интраоперационной диагностики УО ЩЖ.

Одним из методов интраоперационной диагностики является трепанобиопсия. По данным Е.Н.Сучковой послеоперационное гистологическое исследование совпадает с данными трепанобиопсии во всех наблюдениях. По мнению К.И.Мышкина и соавт. трепанобиопсия важна в диагностике аутоиммунного тиреоидита и рака ЩЖ. Однако данный метод вызывает сомнения у ряда авторов. По мнению R.Torner et P.Lentonturier,

H.Holms et al. метод малоубедителен для верификации аутоиммунного тиреоидита и рака ЩЖ.

Интраоперационная полярография, основанная на определении уровня относительного насыщения кислородом паренхимы ЩЖ, позволяет дифференцировать неопухолевые заболевания и опухоли ЩЖ, при чем данные метода совпадают с гистологическим заключением. Однако метод не позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные заболевания ЩЖ [16.77.85.92].

Интраоперационный рентгенофлюоресцентный анализ и интраоперационная лазерная аутофлюоресцентная спектроскопия позволяют с высокой точностью уточнить характер поражения железы и выбрать адекватный объем хирургического вмешательства. Суть метода заключается в различной способности к аутофлюоресценции клеток доброкачественных и злокачественных образований. К достоинствам метода следует отнести в первую очередь короткое время исследования (не более 1-2 мин - экспресс-метод), глубокое проникновение излучения в ткани, что дает возможность диагностировать даже небольшие опухоли в толще паренхимы ЩЖ, портативность и мобильность аппаратуры. Кроме того, указанная методика не требует введения пациентам диагностических препаратов, тем самым, позволяя избежать токсических эффектов и аллергических реакций. Внедрение ИО- ЛАС в клиническую практику позволят значительно расширить возможности интраоперационной диагностики в определении оптимального объема операции при АФК ЩЖ, особенно в сочетании с интраоперационным УЗИ.

Интраоперационное УЗИ, по данным разных авторов, дает возможность выявлять дополнительные узловые образования, не обнаруженные на дооперационном этапе диагностики, что в ряде случаев приводит к расширению запланированного объема оперативного вмешательства [13, 37, 39].

Однако данные методы требуют дорогостоящего оборудования и реагентов, а также высокой квалификации специалистов.

Огромное диагностическое значение интраоперационного гистологического исследования признается всеми исследователями [9, 70, 75]. В большинстве наблюдений

этот метод позволяет верифицировать диагноз и определить выбор необходимого объема оперативного вмешательства, Однако существуют трудности в интерпретации данных гистологического исследования и ошибочные заключения.

Метод мазков-отпечатков относится к цитологическим методам исследования и не требует особых материальных затрат позволяя после нанесения цитологического материала на предметные стекла довольно быстро (по ходу операции) подготовить его к микроскопии. Данный метод позволяет определить клеточную принадлежность и гистологическую форму опухоли, что имеет важное значение для определения дальнейшей тактики хирургического вмешательства. Роль этого цитологического метода при РЦЖ до настоящего времени оставалась изученной недостаточно, особенно это касалось дифференциальной диагностики новообразований. Но за последние годы цитологическое исследование нашло применение при различных заболеваниях щитовидной железы. Результаты метода довольно точно отражают гистологическую картину. Однако для метода характерны те же недостатки, что и при экспресс гистологическом исследовании [9.20.36.47].

1.2. Хирургическое лечение узловых образований щитовидной железы

Взгляды на выбор способа лечения при УО ЩЖ, по данным литературы, противоречивы и порой совершенно исключают друг друга [44, 92]. В работах, выполненных хирургами, в основном предпочтение отдается оперативным методам [32, 44, 68].

У терапевтов-эндокринологов позиция не только менее активная, но и менее четкая, поскольку нет достаточно эффективных методов консервативного лечения. Целью консервативного лечения при доброкачественных узлах является стабилизация или уменьшение их размеров. По данным литературы уменьшение размеров узлов до 50% при проведении терапии тиреоидными гормонами наблюдается только у 10% больных, однако некоторые авторы утверждают, что получили хороший результат у 38%. J.Beagshe утверждает, что применение тироксина как единственного метода консервативного лечения УО ЩЖ может предотвратить его дальнейшее увеличение, но не уменьшить. Однако автор не сообщает, о какой морфологической форме зоба идет речь. Некоторые авторы предлагают лечение тиреоидными гормонами как дифференциально - диагностический

прием, позволяющий отличить аденому от узлового коллоидного зоба. По их мнению, при тиреоидной терапии коллоидный зоб часто уменьшается или исчезает полностью, а аденома слабо реагирует на эту терапию, хотя автономность аденомы в ряде случаев относительна. Однако и хорошо дифференцированная аденокарцинома также может временно уменьшаться после приема тиреоидных гормонов.

H. Studer et al. предложили следующие критерии в консервативном лечении узловых образований ЩЖ:

- Т4 и Т3 эффективны в уменьшении размеров зоба после 6 мес. наблюдения при адекватной дозировке.

- Лечение с помощью Т4 можно считать успешным, если достигнуто уменьшение размеров зоба на 30%. Снижение более, чем на 30%, встречается редко, даже если удалось исключить тяжелую недостаточность йода. :

- Довольно умеренная ежедневная доза (50 мг Т3 или 100 - 200 мг Т4) достаточна для достижения лечебной цели при условии назначения этого лечения на месяцы и годы.

- Достоверное снижение размера многоузлового зоба можно вначале ожидать у 50% пациентов.

- Степень поглощения радиоактивного йода¹ и снижение его содержания в процессе лечения находятся, в прямой зависимости от реакции на гормональную терапию.

Не существует единого мнения о ведении «непальпируемых» узлов, размеры, которых не превышают 1-1,5 см, однако имеются доказательства низкого риска их злокачественности. Фокусы скрытого рака в ЩЖ¹ встречаются довольно часто. По данным ряда авторов микрофокусы скрытого рака были обнаружены в 35,6% препаратов ЩЖ, исследуемых при аутопсиях или после удаления ЩЖ во время операции. В 1988 г. ВОЗ для того, чтобы отличить эту форму от клинических форм РЩЖ, предложила назвать участки папиллярного рака менее 1 см папиллярной микрокарциномой. Подобная разновидность опухоли не должна быть объектом направленных поисков, так как обычно встречается в нормальных ЩЖ и может оставаться бессимптомной в течение всей жизни.

Ряд авторов проанализировали большое количество работ, посвященных случайно выявленным образованиям ЩЖ, и обнаружили, что при частоте встречаемости узлов от 30 до 60% риск злокачественности последних варьировал от 0,45 до 13%, причем размер большинства злокачественных узлов превышал 1 -1,5 см. Анализ упомянутых выше работ позволил авторам предложить ультразвуковые признаки злокачественности узлов ЩЖ: гипоэхогенный ультразвуковой образец, признаки роста узла за капсулу, неровный контур узла, кальцификация узла. Наличие этих ультразвуковых критериев, как и сведения в анамнезе об облучении области головы и шеи, указания на медуллярный рак у родственников, наличие клинических признаков РЩЖ (шейный лимфаденит, парез возвратного нерва) считают показанием к пункции случайно выявленных узлов ЩЖ. В других случаях узел, размер которого не превышает 1 -1,5 см, большинство авторов не рекомендуют пунктировать, они нуждаются в динамическом наблюдении.

С.Л. Внотченко считает, что при небольших размерах узлов и отсутствии данных, свидетельствующих об аденоме и аденокарциноме, больные нуждаются в консервативном лечении тиреоидными препаратами и наблюдении эндокринолога. Если, несмотря на лечение, хотя бы один из узлов увеличился, то показано хирургическое лечение после проведения пункционной биопсии.

Почти все авторы сходятся во мнении о том, что ни один диагностический метод не дает 100% гарантии отсутствия РЩЖ на фоне УО ЩЖ [25, 41, 45, 47, 82].

Проблема хирургического лечения УО ЩЖ рассматривается в трех аспектах: показания к оперативному лечению, выбор объема вмешательства, профилактика рецидивов заболевания и осложнений. В отношении узлового зоба показания к оперативному лечению ограничены у одних авторов и более радикальны у других. Наиболее частыми показаниями к оперативному лечению при УО ЩЖ являются увеличение узлов при динамическом наблюдении, появление новых узлов, сдавление органов шеи (компрессионный синдром), радиоактивное облучение головы и шеи в анамнезе. В.М.Друянов включает сюда и косметические показания. I. Vealșle считает что в конечном счете косметический дискомфорт и признаки сдавления органов шеи опухолью ЩЖ определяют лечение, а не опасность малигнизации [163]. Некоторые авторы полагают, что показанием к

оперативному лечению узлового зоба является наличие «холодных» узлов, поскольку каждый «холодный» узел следует рассматривать как потенциальную злокачественную опухоль. Хирургическое лечение показано, если имеются указания на наличие аденомы (любого строения) или очагов аденоматоза в многоузловом коллоидном зобе.

М.П. Черенко с учетом мнения о том, что многоузловой эутиреоидный зоб (особенно у женщин старше 50 лет) редко озлокачивается, считает возможным чаще применять консервативное лечение при отсутствии компрессионного синдрома. И.С.Брейдо так же считает, что при многоузловом эутиреоидном зобе, если он существует многие годы и заметно не увеличивается, показана консервативная терапия, так как радикальная операция приводит к гипотиреозу.

До сих пор в литературе дискутируется вопрос о необходимости оперативного лечения токсических аденом ЩЖ. Так И.С. Брейдо воздерживается от операции при «горячих» токсических аденомах, а также при многоузловых зобах. Г.С. Зефирова указывает на необходимость оперативного лечения токсической аденомы только при больших ее размерах, при малых размерах возможно лечение радиоактивным йодом.

В настоящее время существуют 2 полярные точки зрения в отношении объемов оперативного вмешательства при различных формах узлового зоба. Одни авторы считают, что операция должна быть максимально радикальной, другие придерживаются щадящих, органосохраняющих операций. Сторонники первого мнения указывают на возрастающую частоту РЩЖ, в том числе и микрокарцином. По данным литературы, РЩЖ диаметром менее 1 см на фоне зобноизмененной ткани ЩЖ встречается в 2,8 - 35,6% наблюдений. В связи с этим мнение многоузловой зоб должен оперироваться как можно раньше при подозрении на опухолевый процесс по онкологическим принципам. Вместе с тем значительное число эндокринных хирургов считают, что подход должен быть ориентированным на экономные резекции ЩЖ. Н.А.Амирова считает, что органосохраняющие операции должны применяться даже при РЩЖ. Данный подход диктуется тем, что при увеличении объема операции возрастает количество осложнений. Послеоперационный гипотиреоз при удалении большого объема ткани стимулирует возникновение рецидива при отсутствии адекватной заместительной терапии. В.О.Бондаренко и Т.И.Коваленко отмечают, что

значительная частота послеоперационного гипотиреоза (до 78,5%) в первую очередь связана с малым объемом оставляемой ткани во время операции и наличием аутоиммунных процессов в железе. М.П. Черенко и соавт. и А.Д. Макаров считают, что операция должна быть радикальной, но при этом хирург должен стремиться сохранить максимальный объем неизменной ткани. А.Ф.Романчишен, оценивая многолетний опыт работы одной из ведущих клиник страны (около 10 000 операций), пришел к выводу, что своевременно выполненное в специализированном учреждении оперативное вмешательство при доброкачественных заболеваниях ЩЖ является незаменимым безопасным лечебным мероприятием, предупреждающим появление фокусов злокачественного роста, компрессию органов шеи и средостения, а также обеспечивающим хорошие функциональные и косметические результаты [124].

А.А.Абдужалилов при многоузловом эутиреоидном зобе производит энуклеацию и другие щадящие операции на фоне послеоперационной тиреоидной терапии, адекватность которых вызывает сомнения [1].

С учетом значительной частоты РЩЖ в последние годы в литературе все чаще предлагают более расширенные резекции ЩЖ. При наличии узлов в одной доле в зависимости от их величины и характера поражения выполняют расширенную или субтотальную резекцию либо гемитиреоидэктомию. При одиночных узлах в обеих долях рекомендуют проводить расширенную резекцию с оставлением неизменных участков массой 5 - 6 г. Ряд авторов, учитывая большой процент рецидивов (25 - 40%) при коллоидном в разной степени пролиферирующем зобе, считают необходимым проведение более радикальных операций и у этих больных. Они полагают, что при различных морфологических формах многоузлового эутиреоидного зоба в послеоперационном периоде продолжается кистозноузловая дегенерация, и объем резекции (кроме экстирпации) неадекватен.

В последние годы появляются работы, где проводится более четкая морфологическая дифференцировка понятия УО ЩЖ, и на основании этого определяется объем операции. Одни авторы считают, что объем хирургического вмешательства при УО ЩЖ должен быть строго индивидуален. Некоторые исследователи, учитывая объективные трудности ци-

тологической дифференцировки аденомы и рака, считают, что при аденомах необходимо выполнять оперативное вмешательство безотлагательно и радикально [10, 34, 39]. Учитывая вышесказанное, при УО ЩЖ операция должна быть радикальной и одновременно эндокринологически щадящей, в зависимости от их морфологической формы.

Нет единого мнения и о необходимости повторной операции после расширенной операции на ЩЖ, если при плановом гистологическом исследовании на фоне многоузлового эутиреоидного зоба выявлен высокодифференцированный РЩЖ I—II стадии. В литературе имеются 2 противоположных мнения по этому вопросу. Одни авторы настаивают на обязательном полном удалении доли, в которой локализовалась опухоль, с использованием экстрафасциальной методики. Основанием к избранию такой тактики послужили наблюдения, при которых выявили остаточные опухоли у значительного числа детей. Другие авторы отрицают необходимость выполнения повторных операций, даже если использовалась интрафасциальная резекция ЩЖ и была оставлена ткань ЩЖ со стороны злокачественного процесса (при отсутствии метастазирования в регионарные лимфатические узлы и прорастания опухоли в капсулу ЩЖ). При повторных операциях увеличивается частота послеоперационных осложнений. Вопрос о возможности сохранения части доли ЕЩЖ при неадекватном оперативном вмешательстве при высокодифференцированном РЩЖ I - II стадии является предметом дальнейшего изучения.

У больных перенесших хирургическое вмешательство на ЩЖ, в послеоперационном периоде могут развиваться 3 группы осложнений; 1) осложнения, связанные с особенностями изменений щитовидной железы и трахеи, с техническими трудностями, возникающими при проведении операции и ошибками, допущенными при ее выполнении; 2) эндокринно-метаболические расстройства, обусловленные вмешательством на ЩЖ; 3) неспецифические осложнения, которые могут развиваться после любых хирургических операций.

С первой группой послеоперационных осложнений связаны неотложные состояния, обусловленные нарушением проходимости дыхательных путей (вплоть до асфиксии). Среди основных причин асфиксии у больных, перенесших хирургическое вмешательство на ЩЖ, следует назвать подсвязочный отек гортани, парез голосовых связок, гематомы сдавливающие трахею, трахеомалацию. Так подсвязочный отек гортани возникает, как

правило, в результате травматической интубации или грубых хирургических манипуляций во время выделения ЩЖ при наличии в трахее интубационной трубки.

Парез голосовых связок — следствие того или иного повреждения в процессе операции возвратных нервов. Чаще это происходит при операциях по поводу рецидивного зоба, больших узловых и загрудинных зобов, а также у больных длительно получавших тиреостатики. Эти препараты увеличивают кровоснабжение ЩЖ, усиливают кровоточивость ее тканей и тем самым способствуют плохой видимости в операционном поле.

Послеоперационное кровотечение у больных, перенесших хирургическое вмешательство на ЩЖ, проявляется преимущественно местными симптомами. У больных возникает припухлость в области операционной раны, шея утолщается, ее контуры сглаживаются, появляется кашель, затруднение дыхания, развивается цианоз лица. Если не предпринять срочных мер по устранению данного осложнения, указанные симптомы будут нарастать, что может привести к тяжелой асфиксии или вагусной остановке сердца.

Трахеомалация развивается при длительно существующем узловом загрудинно расположенном зобе. Вследствие длительного сдавления узлом трахеи развиваются нарушения крово и лимфообращения, дегенеративные изменения хрящей. Если операция проводилась под местной анестезией, то после энуклеации узлов или резекции ЩЖ может наступить асфиксия из-за спадания стенок трахеи. Аналогичная ситуация возникает и непосредственно после экстубации трахеи, если операция выполнялась под эндотрахеальным наркозом.

Среди эндокринно-метаболических расстройств, возникающих в послеоперационном периоде у больных, перенесших хирургическое вмешательство на ЩЖ, следует выделить тиреотоксический криз и паратиреоидную недостаточность.

Тиреотоксический криз — резкое усугубление присущих тиреотоксикозу органических и системных нарушений. Как правило, он возникает через 5 — 8 часов после операции и характеризуется психическим и моторным возбуждением, тахикардией, аритмией, гипертермией, тахипное, тремором конечностей. Стремительно прогрессирует сердечно-сосудистая недостаточность, что может привести к смерти.

Случайное удаление или повреждение в процессе операции паращитовидных желез ведет к развитию паратиреоидной недостаточности. Клинические проявления послеоперационного гипопаратиреоза определяются уровнем гипокальциемии, развивающейся вследствие недостатка паратгормона.

В литературе встречаются разные данные о проценте послеоперационных осложнений при хирургическом лечении УО ЩЖ. Так А.Ф. Романчишен отмечает, что специфические для операций на ЩЖ осложнения отмечены в 3,1% наблюдениях. Односторонний парез возвратного гортанного нерва имел место в 1,76%, двусторонний - в 0,67%, гипопаратиреоз - 0,67% наблюдениях. Умерли после операций на ЩЖ 0,4% больных. По данным К.Н.Казеева повреждения возвратного нерва наблюдалось у 3,8% больных, гипотиреоз у 2,3%, тиреотоксический криз у 1%, умерли после операции 0,2% больных. Некоторые авторы, говоря об осложнениях после операции утверждают, что повреждения возвратных нервов и паращитовидных желез не было.

По данным зарубежной литературы осложнения после операций на ЩЖ наблюдаются в 3,4 - 16,5% наблюдений.

Несмотря на развитие хирургии ЩЖ, все же имеет место значительное число рецидивов заболевания. Частота рецидивов при узловом зобе, по данным разных авторов, составляет от 2,3 до 15%).

Так рецидивы многоузлового эутиреоидного зоба возникают при интенсивной регенерации и послеоперационной гиперплазии ЩЖ (истинный рецидив) в 30% всех рецидивов, а также при нерадикальности предыдущей операции (ложный рецидив) в 70%.

В.В.Воскобойников, ссылаясь на анализ литературы, приводит следующие факторы риска на основе анализа причин рецидивов:

1. Возраст старше 50 лет ($p = 0,01$).
2. Наследственная предрасположенность ($p = 0,04$).
3. Наличие множества узлов в одной доле ($p = 0,0002$).
4. Диффузное и двустороннее распространение узлов ($p = 0,02$).
5. Атипичная резекция железы без пересечения перешейка ($p = 0,0001$).

б. "Теплые" узлы на сканограмме ($p = 0,01$).

По данным многих авторов, в 17% наблюдений при рецидивах выявляется коллоидный зоб. И. А. Шухгалтер и соавт. в 68,6% наблюдений выявили аденоматозный зоб.

Большинство авторов считают, что наименьшее число рецидивов наблюдается при расширенных операциях с удалением значительного количества тиреоидной ткани. Так, по данным ряда авторов при энуклеации узлов рецидив возникает в 47,4% наблюдений, при гемиструмэктомии - в 37%, при субтотальной резекции ЩЖ - в 23%. Однако расширение оперативного вмешательства приводит к увеличению числа осложнений, таких как кровотечение во время операции и в послеоперационном периоде, повреждение гортанных нервов, послеоперационный гипотиреоз и гипопаратиреоз [2, 6, 7, 94]. Частота повреждения гортанных нервов при операциях на ЩЖ колеблется от 0,3 до 2,1%. Риск повреждения гортанных нервов возрастает с увеличением объема операции.

Частота послеоперационного гипопаратиреоза, по данным литературы составляет от 0,1 до 4,5%.

Большинство авторов отмечают, что после любых операций на ЩЖ в 0,8 - 50% наблюдений возникает гипотиреоз, причем в ранние сроки после операции он реже, а с годами встречается чаще.

В.П.Фесенко при многоузловом эутиреоидном зобе (без уточнения морфологической формы) отмечает гипотиреоз в 0,2% наблюдений.

Л.Ф.Винник не обнаружил гипотиреоза ЩЖ ни у одного больного после субтотальной резекции ЩЖ и рекомендует эту операцию как оптимальный объем вмешательства.

Некоторые авторы со ссылкой на литературу отмечают, что удаление значительной части ЩЖ у больных с многоузловым зобом приводит к повышению базального уровня ТТГ, что свидетельствует о наличии тиреоидной недостаточности. В связи с этим с целью профилактики рецидива рекомендуется терапия тиреоидными гормонами. По данным большинства авторов, длительность тиреоидной терапии зависит от многих факторов и в первую очередь определяется объемом оперативного вмешательства.

На основании вышеизложенного следует, что оценка эффективности радикальных и органосохраняющих операций на ЦЖ с точки зрения отдаленных результатов неоднозначна, а подчас противоречива. Поэтому попрежнему обоснованным является поиск оптимальной тактики лечения больных с УО ЦЖ.

Таким образом, анализ литературы показал что, количество больных с УО ЦЖ не имеет тенденцию к снижению, в том числе и с РЦЖ. Несмотря на использование комплекса современных методов диагностики, не всегда возможно правильно установить точный морфологический диагноз УО ЦЖ, что свидетельствует о необходимости совершенствования существующих и поиска новых более информативных методов диагностики. В этом отношении сообщения об использовании измерений тканевого давления в ЦЖ для дифференциальной диагностики различной патологии данного органа представляются весьма перспективными. В последние, годы появляются работы, где проводится более четкая морфологическая дифференцировка понятия УО ЦЖ, и на основании этого определяется объем операции. Существующие в настоящее время две полярные точки зрения на объем оперативного вмешательства при патологии ЦЖ (экономные или расширенные резекции) не исключают, что объем хирургического вмешательства должен быть строго индивидуален в зависимости от морфологической формы УО ЦЖ.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие сведения о больных с узловыми образованиями щитовидной железы

В работе представлены результаты обследования и хирургического лечения 98 больных с УО ЩЖ, находившихся на лечении в хирургическом отделении клиники СамМИ в период с 2013 по 2015 годы.

Больные разделены на 2 группы. В основную группу вошли 48 больных с УО ЩЖ, которым была выполнено оперативное вмешательство. При хирургическом лечении больных основной группы был использован комплекс интраоперационной диагностики, включающий экспресс гистологическое исследование, метод мазков-отпечатков. Объем операции больным основной группы выбирался индивидуально в зависимости от морфологической формы УО ЩЖ, верифицированной при помощи дооперационных и комплекса предложенных интраоперационных методов диагностики.

Контрольную группу (непараллельный исторический контроль) составили 50 больных. В контрольной группе показания к операции выставлялись на основе динамики клинической картины, данных УЗИ. Способ и объем оперативного вмешательства осуществлялся в основном по данным дооперационных методов диагностики (ТАБ, УЗИ, РНС).

Статистически значимых различий по половым и возрастным характеристикам в основной и контрольной группах не было (табл. 1, 2).

Таблица 1

Возраст больных контрольной и основной групп					
Возраст (в годах)	Основная группа (n=48)		Контрольная группа (n=50)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
20-29	3	7,29	4	8,0	0,990
30-39	12	23,96	12	24,0	
40-49	14	30,26	16	32,0	
50-59	15	31,25	13	26,0	
60 и старше	4	7,29	5	10,0	
Итого	48	100	50	100	98

Как видно из представленных данных большинство больных было в наиболее работоспособном возрасте - от 20 до 60 лет (91,9%). Вместе с тем значительный удельный вес составляют больные пожилого и старческого возраста - 8 (8,1%).

Таблица 2

Половые характеристики больных контрольной и основной групп

Пол	Основная группа (n=48)		Контрольная группа (n=50)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Мужчины	2	4,16	3	6,0	0,784
Женщины	46	95,83	47	94,0	

Женщин было 93 (94,89%), мужчин - 5 (5,10%), что можно выразить отношением 19:1.

Длительность заболевания представлена в таблице 3. Не отмечено также статистически значимых различий по длительности заболевания у больных основной и контрольной групп.

Длительность заболевания у больных контрольной и основной групп

Длительность заболевания	Основная группа (n=48)		Контрольная группа (n=50)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
До 1 года	14	29,16	15	30,0	1,000
До 5 лет	19	39,58	19	38,0	
До 10 лет	14	29,16	15	30,0	
Свыше 10 лет	1	2,08	1	2,0	

Анализ анамнестических данных показал, что у 29 больных (29,59%) продолжительность заболевания была до 1 года, у 38 больных (38,77%) - до 5 лет, у 29 больных (29,59%) - до 10 лет и у 2 больных (2,04%) - свыше 10 лет. Из данных, приведенных в таблице 3 видно, что большинство больных - 99% болели более 1 года. Продолжительность заболевания в основной группе больных не больше, чем в контрольной.

Среди 98 больных с УО ЩЖ гистологически верифицирован узловой (много-) коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб у 55 (55,05%) больных, из них с кистообразованием - у 12 (12,63%). Узловой зоб имел место у 51 (93,6%) женщин и у 4 (6,4%) мужчин. Эутиреоидный зоб диагностирован у 44 (81,7%) больных, у 10 больных был отмечен тиреотоксикоз различной степени тяжести.

Распределение больных контрольной и основной групп по клинико-морфологическим формам УО ЩЖ (Л. И. Струков, В. В. Серов, С. Ямасита)

Клиническо-морфологическая форма УО ЩЖ	Основная группа (n=48)		Контрольная группа (n=50)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Узловой (много-) коллоидный пролиферирующий зоб	27	56,25	28	56,0	1,000
А) из них с кистообразованием	(9)	(18,75)	(8)	(16,0)	
Опухоли ЩЖ	11	22,91	13	26,0	
А) аденомы	(10)	(20,83)	(11)	(22,0)	
Б) рак	(1)	(2,8)	(2)	(4,0)	
ХАИТ	10	20,83	9	18,0	

Кистозный зоб был у 13 (13,26%) больных, все женского пола, в возрасте от 21 до 70 лет, с длительностью заболевания от 1 до 10 лет.

Опухоли щитовидной железы верифицированы у 21 (21,42%) больных. Среди больных с опухолями щитовидной железы у 15 (15,30%) диагностированы аденомы ЩЖ. В подавляющем большинстве больные были в возрасте от 21 до 60 лет. Чаще всего встречалась аденома фолликулярного, микрофолликулярного и трабекулярного строения.

Из 98 больных, оперированных нами по поводу узловой патологии ЩЖ, у которых рак не был диагностирован до операции, он выявлен у 3 (3,06%) пациентов. Среди них были 2 женщины и 1 мужчина. Преимущественно заболевание наблюдалось в возрасте от 31 до 50 лет у 2 (66,66%) больных. При гистологическом исследовании в 82,3% случаях это оказались высокодифференцированные формы рака, папиллярный рак у 1 (33,33%) больных, фолликулярный у 1 (33,33%), папиллярнофолликулярный - у 1 (33,33%). Среди одиночных

узлов рак, по нашим данным, имел место у 2 (66,66%), среди многоузловых лишь у 1 (33,33%).

ХАИТ выявлен у 11 больных, что составляет 11,22% от общего числа прооперированных. Больные были женского пола в возрасте от 21 до 60 лет. Продолжительность заболевания преимущественно от 3 до 10 лет (80%).

Таблица 5

Распределение больных по степени увеличения ЩЖ

Степень увеличения ЩЖ	Основная группа (n=48)		Контрольная группа (n=50)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
II	18	38.5	18	36.0	0,586
III	26	54.2	24	48.0	
IV	3	6.3	6	12.0	
V	1	1.0	2	4.0	

У большинства больных (87,75%) с УО увеличение ЩЖ было 2-3 степени. Статистически значимых различий в контрольной и основной группах больных по степени увеличения ЩЖ не отмечено.

Солитарные узловые образования имели место у 76 (77.55%) больных, многоузловые у 17 (17,34%), диффузноузловые у 5 (4,5%).

2.2. Методы исследования

При обследовании больных с УО ЩЖ были использованы анамнестические, клинические, радиологические, ультразвуковые, рентгенологические, цитологические, лабораторные, гистологические (табл. 6).

Таблица 6

№ п/п	Методы исследования	Количество больных			
		Основная группа(п=48)		Контрольная группа(п=50)	
		Абс.	%	Абс.	%
1	Анамнестический	48	100	50	100
2	Клинический	48	100	50	100
3	Ультразвуковой	48	100	50	100
4	Радиологический	4	8,3	7	14,0
5	Цитологический				
	А) ТАБ	48	100	50	100
	Б) метод мазков-отпечатков	48	100	-	-
6	Гистологический			-	-
	А) экспресс гистологическое исследование	48	100		
	Б) плановое гистологическое исследование	48	100	50	100
7	Лабораторные	48	100	50	100

Лабораторные исследования проводились по общепринятым методикам и включали общий анализ крови и мочи, определение в крови общего белка и его фракций, сахара, остаточного азота, показателей водно-электролитного обмена, КЩС и др. При выявлении у пациента УО ЩЖ оценивали уровень ТТГ высокочувствительным методом. При обнаружении сниженного уровня ТТГ дополнительно проводили определение уровня свободного Т4 и свободного Т3, при обнаружении повышенного ТТГ — уровня свободного Т4. Определение уровня тиреоглобулина, а также антител к ЩЖ в диагностическом поиске при узлом зобе не выполнялось, данное исследование проводилось при ХАИТ.

Сканирование щитовидной железы проводилось на аппарате «Сцинтикарт МВ 7120/С» (ВНР). Исследования выполнялись через 24 часа после перорального введения раствора иодита натрия, меченного I . К этому времени основное количество изотопа поглощается клетками ЩЖ, что создает оптимальные условия для получения контрастного

изображения щитовидной железы. Сцинтиграфическую оценку проводили по следующим признакам: распределение радиофармпрепарата (равномерное, неравномерное), расположение ЩЖ, интенсивность накопления радиофармпрепарата в очаге поражения (нефункционирующие - "холодные" узлы, функционирующие "теплые" и "горячие" узлы).

Ультразвуковое исследование осуществляли на аппарате "Toshiba SAL-38A3" в режиме "серой шкалы" и "реального масштаба времени" с линейным электронным датчиком PL-505S, имеющем рабочую частоту 5 МГц. При **УЗИ** определяли локализацию и размеры узлов, относительную однородность эхоструктуры ЩЖ, ее величину, интенсивность изображения и контуры, характер опухолевидных образований, наличие кальцификатов, гипоехогенного венчика.

ТАБ щитовидной железы. Анестезия при выполнении пункции не требуется. Иногда больному назначали седативные препараты перед проведением ТАБ. Показанием для выполнения ТАБ щитовидной железы служит наличие в ней узла (узлов).

Пациента укладывали в горизонтальное положение с несколько отведенной назад головой, для чего под плечи подкладывали небольшой валик. Очень редко пункцию выполняли в положении больного сидя. Кожу больного обрабатывали спиртом, давали возможность спирту высохнуть, затем просили пациента сделать глотательное движение и на некоторое время задержать глотание. В момент глотательного движения больного фиксировали узел и вводили в последний иглу с присоединенным к ней шприцом. Поршень шприца должен находиться в крайнем нижнем положении. После введения иглы в образование производили аспирацию его содержимого. Как только в шприце показалось небольшое количество кровянистой жидкости, аспирацию прекращали и быстро вынимали иглу со шприцем из щитовидной железы. При отсутствии содержимого в шприце, не вынимая иглы полностью из образования, меняли направление её движения и повторно аспирировали содержимое. После извлечения иглы из щитовидной железы отсоединяли шприц, набирали в него воздух, вновь присоединяли к игле и реаспирировали содержимое на предметное стекло. Готовили мазок, высушивали его на воздухе. Мазок окрашивали по Романовскому-Гимза.

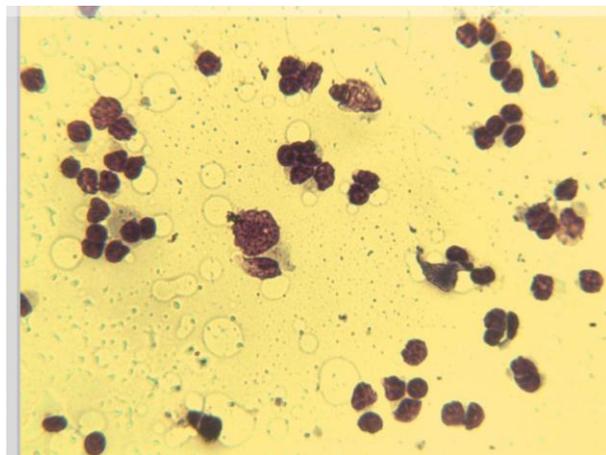
При пункции кистозно измененного узла аспирировали все его содержимое. Полученную жидкость центрифугировали в течение 10-15 мин со скоростью 1,5 - 2 тысячи об./мин. Осадок наносили на стекло и окрашивали. Если после опорожнения кисты оставался узел, его также пунктировали. Число пункций варьировало в зависимости от количества узлов в щитовидной железе и их размеров.

Диаметр пальпируемого узла обычно превышал 1-1,5 см, узлы меньшего размера пунктировали под ультразвуковым наведением. К показаниям к ТАБ под контролем УЗИ можно отнести: 1) недостаточное количество материала, полученное при пункции без контроля УЗИ; 2) расположение узла на задней поверхности ЩЖ, в толще ее, рядом с сосудами шеи; 3) пункция ткани ЩЖ, оставшейся после опорожнения кистозноизмененного узла; 4) пункция узла размером меньше 1 см. Нами не отмечено сколько-нибудь серьезных осложнений ТАБ. К неопасным для жизни и здоровья осложнениям относим образование гематомы и прокол трахеи. Для избежания образования гематомы больному рекомендуют, как можно сильнее прижать тампон к месту укола. Прокол трахеи более вероятен при расположении узла в перешейке 1ДЖ. В момент прокола трахеи у больного появляется сильный кашель, который служит сигналом для немедленного извлечения иглы из ЩЖ. Пункцию повторяли через некоторое время.

Метод мазков - отпечатков. Удаленное во время операции УО ЩЖ рассекали по длиннику, прикладывали к рассеченной поверхности предметное стекло, высушивали мазок-отпечаток на воздухе (рис.1). Мазок окрашивали по Романовскому-Гимза и Паппенгейму. Данный метод интраоперационной диагностики применен у 48 больных основной группы.



а



б

Рис. 1. Приготовление мазка-отпечатка
(а - методика приготовления, б – вид под микроскопом)

Анализ эффективности лечебно-диагностических мероприятий в основной группе (48 человек) проводился в сравнении с непараллельным контролем (контрольная группа из 50 человек). Для оценки величины клинического эффекта использованы следующие показатели: снижение относительного риска, снижение абсолютного риска и число больных, которым необходимо проведение предложенного комплекса лечебно-диагностических мероприятий для предупреждения 1 случая ошибочной интраоперационной морфологической диагностики УО ЩЖ [15].

ГЛАВА III

ДИАГНОСТИКА УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В этой главе проанализированы результаты диагностики УО ЩЖ. При обследовании 98 больных с УО ЩЖ использовали традиционные клинические и инструментальные методы исследования. Касаясь вопроса диагностики УО ЩЖ необходимо отметить, что в типичных случаях проявления этого заболевания достаточно характерны и постановка диагноза, как правило, возможна уже после осмотра больного и выполнения УЗИ. Комплексный подход к диагностике с использованием физикальных и инструментальных методов, тщательный анализ полученных в результате обследования данных помогает поставить правильный диагноз и выполнить операцию.

3.1. Особенности клинической картины в дифференциальной диагностике УО ЩЖ

Подробный анализ 98 больных с УО ЩЖ показывает, что клиническая картина мало помогают в дифференциальной диагностике доброкачественных заболеваний и РЩЖ. По данным литературы, быстрый рост узла, его плотная консистенция, отсутствие смещаемости при глотании, охриплость голоса, увеличение регионарных лимфатических узлов, являются более специфичными для РЩЖ, однако встречаются крайне редко. Возраст больного старше 60 и моложе 25 лет, мужской пол, облучение области головы и шеи в анамнезе, размер узла, превышающий 3-4 см, следует обязательно учитывать при оценке УО ЩЖ, так как они указывают на высокий риск злокачественности данного узла. В решении вопросов диагностики помогает анамнез. Аденомы ЩЖ встречаются при болезни Каудена, синдроме Гарднера, синдроме МЭН-1, сочетаются с семейным полипозом толстой кишки. У части больных с аденомами ЩЖ отмечен семейный анамнез злокачественных поражений ЩЖ.

С целью выявления и изучения прогностически неблагоприятных факторов РЩЖ в дифференциальной диагностике УО ЩЖ мы выбрали следующие клинические данные: пол, возраст, быстрый рост узла, его плотная консистенция, отсутствие смещаемости при глотании, охриплость голоса, увеличение регионарных лимфатических узлов, облучение области головы и шеи в анамнезе, размер узла, превышающий 2 см, семейный анамнез

патологии ЩЖ, наличие полипоза толстой кишки, синдрома Гарднера, МЭН-1, болезни Каудена. Критерием для выделения благоприятного и неблагоприятного прогноза служили данные планового гистологического исследования удаленных препаратов. Нами использована методика ретроспективного анализа типа «случай-контроль» с вычислением отношения шансов выявления РЩЖ в группах без изучаемого фактора и при его воздействии. Встречаемость возможных факторов риска по группам представлена в таблице 7.

Таблица 7

Встречаемость факторов риска по группам «случай-контроль»

Клинические критерии, наличие которых подозрительно на РЩЖ	Кол-во больных с доброкачественными УО ЩЖ, у которых выявлен критерий (группа «контроль»)	Кол-во больных с РЩЖ, у которых выявлен критерий (группа «случай»)
	п	П
Возраст больного старше 60 и моложе 25 лет	12	1
Мужской пол	3	1
Облучение области головы и шеи в анамнезе	12	5
Быстрый рост узла	2	1
Плотная консистенция узла	2	1
Отсутствие смещаемости узла при глотании	-	-
Охриплость голоса	2	1
Увеличение регионарных лимфатических Узлов	2	1
Размер узла > 2 см	45	5
Семейный анамнез патологии ЩЖ	7	2
Наличие полипоза толстой кишки, синдрома Гарднера, МЭН-1, болезни Каудена	1	0

В работе не получено достоверных различий в шансах выявления РЩЖ с учетом возраста, пола, быстрого роста узла, его плотной консистенции у больных с УО ЩЖ (табл. 8,9,10,11).

Абсолютная частота РЦЖ с учетом возраста у пациентов с УО ЦЖ

Возраст	РЦЖ	Доброкачественные УО ЦЖ	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал (ДИ) ОШ	Р
<25 и >60 лет	1	16	0,98	0,21-4,64	0,714
25-60 лет	2	79			

Лиц в возрасте старше 60 и моложе 25 лет в группе больных с РЦЖ было 1, в возрасте 25-60 лет — 2, отношение шансов составило 0,98. Таким образом, РЦЖ может с одинаковой частотой наблюдаться в любом возрасте.

Таблица 9

Абсолютная частота РЦЖ с учетом пола больных у пациентов с УО ЦЖ

Пол	РЦЖ	Доброкачественные УО ЦЖ	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал (ДИ) ОШ	Р
мужской	1	6	2,41	0,33-19,77	0,971
женский	2	89			

В проведенном исследовании не подтвердилось значение пола пациента на возможное развитие РЦЖ (отношение шансов 2,41, $p = 0,971$). Возможно, отсутствие статистических различий связано с небольшим числом наблюдений.

**Абсолютная частота РЦЖ с учетом быстрого роста узла
у пациентов с УО ЩЖ**

Быстрый рост узла	РЦЖ	Доброкаче- ственные УО ЩЖ	Отношение шансов (ОШ)	95% довери- тельный интервал (ДИ) ОШ	Р
Есть	1	8	2,78	0,61-14,17	0,526
Нет	2	87			

Быстрый рост узла отмечен нами у 1 больных с РЦЖ, в группе с доброкачественными УО ЩЖ таких больных было 2 (отношение шансов 2,78", $P=0,526$). Следовательно, достоверной разности при наличии быстрого роста узла у больных с РЦЖ и доброкачественными УО ЩЖ не получено.

Таблица 11

**Абсолютная частота РЦЖ с учетом наличия плотной консистенции узла у пациентов с
УО ЩЖ**

Плотная консистенция Узла	РЦЖ	Доброкачественн ые УО ЩЖ	Отношение шансов (ОШ)	95% довери- тельный интервал (ДИ) ОШ
Есть	1	5	3,41	0,32-23,15
Нет	2	90		

Наши данные не свидетельствуют о нарастании числа больных с РЦЖ при наличии плотной консистенции пальпируемого узла в ЩЖ. В группе больных с РЦЖ с плотная консистенция пальпируемого узла ЩЖ отмечена в 1 случае, в группе пациентов с доброкачественными УО ЩЖ - в 3, отношение шансов составило 3,41, при $p = 0,950$.

Таблица 12

Абсолютная частота РЦЖ с учетом облучения области головы и шеи в анамнезе у пациентов с УО ЩЖ

Облучение области головы и шеи в анамнезе	РЦЖ	Доброкачественные УО ЩЖ	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал (ЦИ) ОШ	Р
Было	2	37	8,84	1,92-41,11	0,03
Нет	1	58			

На вероятность выявления РЦЖ у больных с УО ЩЖ достоверно ($p = 0,03$) влияет облучение области головы и шеи в анамнезе. В нашей работе получено статистически значимое увеличение риска выявления РЦЖ при облучении области головы и шеи в анамнезе (ОШ=8,84) (табл. 12).

Таблица 13

Абсолютная частота РЦЖ с учетом наличия охриплости голоса у пациентов с УО ЩЖ

Охриплость голоса	РЦЖ	Доброкачественные УОЩЖ	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал (ДИ) ОШ	Р
Есть	1	8	9,28	2,68-32,13	0,001
Нет	2	87			

Вероятность диагноза РЦЖ несомненно возрастает у больных с наличием изменения голоса. В исследовании шансы диагностики РЦЖ у больных с наличием охриплости голоса были в 9,28 раза выше (табл. 13).

Абсолютная частота РЦЖ с учетом наличия увеличенных регионарных лимфоузлов у пациентов с УО ЩЖ.

Увеличение Регионарных л/узлов	РЦЖ	Доброкачественные УО ЩЖ	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал (ДИ) ОШ
Есть	1	6	6,76	1,69-29,01
Нет	2	89		

Наличие у больных с УО ЩЖ увеличенных регионарных лимфатических узлов увеличивает шансы выявления РЦЖ в 6,76 раза ($p = 0,026$) (табл. 14).

Абсолютная частота РЦЖ с учетом размера узла у пациентов с УО ЩЖ

Размер узла	РЦЖ	Доброкачественные УО ЩЖ	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал (ДИ) ОШ	P
>2 см	2	54	9,24	1,54-72,08	0,026
<2 см	1	41			

В проведенном исследовании шансы выявления РЦЖ у больных с УО ЩЖ, размер узла ЩЖ у которых превышает 2 см, были в 9,24 раза выше, чем у больных с размером узла ЩЖ менее 2 см (табл. 15).

**Абсолютная частота РЦЖ с учетом наличия семейной патологии ЩЖ у
пациентов с УО ЩЖ**

Наличие семейной патологии ЩЖ	РЦЖ	Доброкачественные УО ЩЖ	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал (ДИ) ОШ
Есть	1	9	5,12	1,47-17,21
Нет	2	86		

Нами получено статистически значимое увеличение риска выявления РЦЖ у больных с УО ЩЖ при наличии семейной патологии ЩЖ у ближайших родственников пациента (ОШ=5,12) (табл. 16).

В тоже время в работе не подтвердилось статистически достоверное значение наличие полипоза толстой кишки, синдрома Гарднера, МЭН-1, болезни Каудена у пациентов с УО ЩЖ на риск выявления РЦЖ из-за отсутствия в сравниваемых группах данных больных (0111=0). Отсутствие статистических различий, по-видимому, связано с небольшим числом наблюдений (табл. 7).

Проведенный нами анализ показывает, что в 28% наблюдений имеется несовпадение данных пальпаторного обследования в отношении количества узлов с оперативными находками.

Таким образом, к статистически достоверным клиническим критериям риска выявления РЦЖ у больных с УО ЩЖ можно отнести: облучение области головы и шеи в анамнезе (ОШ=8,84), наличие охриплости голоса (ОШ=9,28), увеличение регионарных лимфатических узлов (ОШ=6,76), размер узла более 2 см (ОШ= 9,24), наличие семейной патологии ЩЖ у ближайших родственников пациента (ОШ=5,12). В 28% наблюдений имеется несовпадение данных пальпаторного обследования в отношении количества узлов с оперативными находками.

3.2. Радиоизотопное сканирование в диагностике заболеваний щитовидной железы

В настоящее время, по мнению большинства авторов, выявление УО ЩЖ при РНС нецелесообразно. Существовавшее ранее мнение о том, что подозрительными на рак являются "холодные" узлы сейчас подвергается сомнению. Описаны случаи выявления рака в функционирующих, "теплых" и гиперфункционирующих, "горячих" узлах. С другой стороны, несмотря на то, что, на сканограмме рак выглядит как "холодный" узел, большинство "холодных" узлов при гистологическом исследовании оказываются коллоидными. К недостаткам метода следует отнести необходимость введения радиоактивного вещества в организм пациента, сложности при выявлении образования менее 15 мм, невозможность дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных УО, при МУЭЗ интерпретация сканограмм затруднительна и сопровождается наибольшим числом ошибок.

РНС выполнена 9 больным контрольной и основной группы. В норме ЩЖ на сканограмме изображается в виде двух долей, овальной формы, с равномерным накоплением радиофармпрепарата, соединенных в нижней части перешейком, который может не выявляться на сканограмме. Накопление I в узлах ЩЖ выявляется на сканограмме в виде "дефектов" накопления. Дефекты накопления изотопа отмечены у 7 (77,77%) больных, из них у 3 (33,33%) выявлены "холодные" узлы (рис. 5), у 3 (33,33%) - "горячие" узлы (рис. 6) и у 1 (11,11%) - "теплый" узел в ткани ЩЖ. У 2 (22,22%) больных отмечено неравномерное распределение радиофармпрепарата.

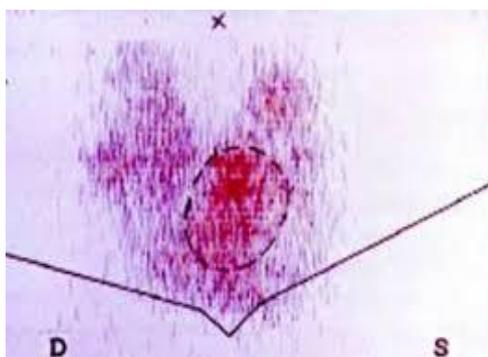


Рис. 5. РНС. «Холодный» узел левой доли ЩЖ у больного с узловым коллоидным зобом

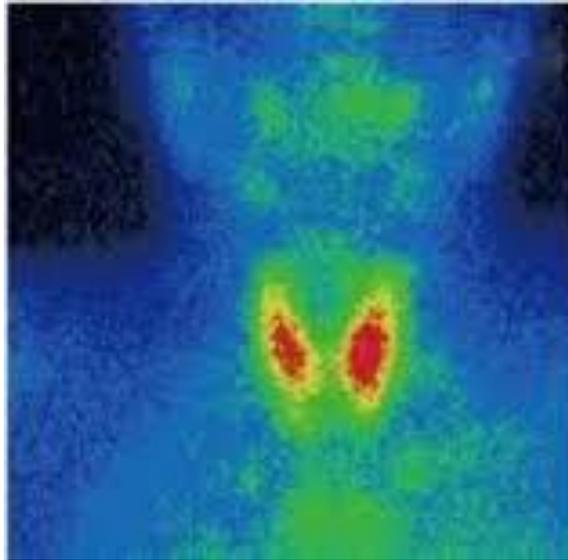


Рис. 6. РНС. «Горячие» узлы обеих долей ЩЖ у больного с узловым коллоидным зобом

Из 3 больных с "холодными" узлами, в 1 наблюдениях (33,33%) верифицирован узловой зоб, в 1 (33,33%) - аденома ЩЖ (рис. 7), в 1 (33,33%) - РЩЖ.

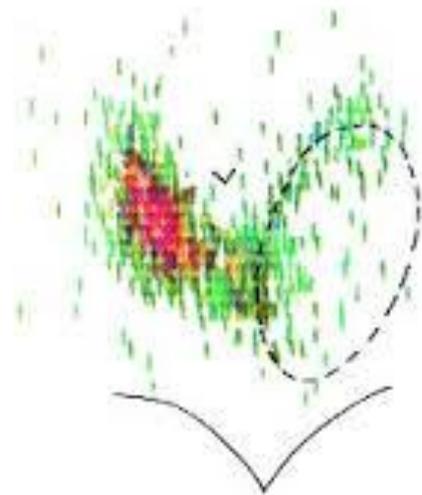


Рис. 7. РНС. «Холодный» узел правой доли ЩЖ у больного с фолликулярной аденомой.

Из 3 больных с "горячими" узлами - узловой зоб верифицирован в 1 наблюдениях (33,33%), аденома ЩЖ - в 1 (33,33%), РЩЖ - в 1 (33,33%). У 1 больного с "теплым" узлом верифицирован узловой зоб.

Аутоиммунный тиреоидит во всех наблюдениях (3) характеризуется неравномерным распределением радиофармпрепарата (рис. 8).

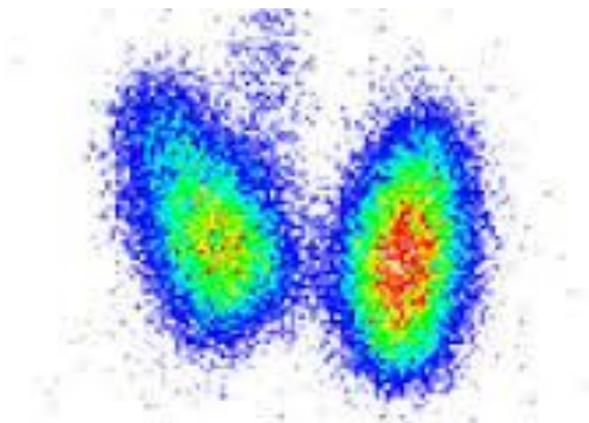


Рис. 8. РНС. «Горячий» узел правой доли у больного с ХАИТ

Отмечено, что в случае, когда образования ЩЖ располагались на заднемедиальной поверхности органа или ретротрахеально, то они не всегда определялись на сканограмме, так как ткань переднелатеральной поверхности проекционно накладывается на эти образования и характеризуется нормальной сканографической картиной. Это было нами отмечено у 2 больных узловым зобом и 1 больного аденомой ЩЖ. В 2 случаях РНС помогла в диагностике загрудинного зоба.

Таким образом, анализ наблюдений показал, что радиоизотопное сканирование позволяет определять размеры и форму ЩЖ, функциональную активность и расположение узлов в ЩЖ. Однако, радиоизотопное сканирование не имеет решающего значения в дифференциальной диагностике УО ЩЖ. Наиболее информативно использование сканирования для уточнения локализации остаточной и эктопированной тиреоидной ткани, определения метастазов в региональных лимфатических узлах. В настоящее время сканирование не имеет существенного значения в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ. Основными показаниями для проведения скинтиграфии ЩЖ у пациентов с УО ЩЖ, по нашему мнению, являются: 1) сниженный уровень ТТГ (дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом); 2) подозрение на компенсированную функциональную автономию ЩЖ у пациентов пожилого и среднего возраста (на фоне нормального уровня ТТГ).

3.3. Ультразвуковое исследование в диагностике заболеваний щитовидной железы

В настоящее время наиболее широко используемым для выявления УО ЩЖ является УЗИ. С высокой разрешающей способностью УЗИ позволяет определить локализацию и размеры узлов, оценить ультразвуковые характеристики, на основании которых возможно проведение дифференциальной диагностики УО. По данным литературы, гиперэхогенные узлы чаще являются доброкачественными, чем узлы гипоехогенные. Следует отметить, что в ряде работ гиперэхогенные структуры узла часто выявляются при высокодифференцированной фолликулярной аденокарциноме. Диагностическое значение имеют кальцификаты: периферическая кальцификация свидетельствует о доброкачественности узла, выявление микрокальцификатов в его центре подозрительно на злокачественные изменения. Гипоехогенный венчик более характерен для фолликулярных аденом и злокачественных образований. Другие авторы считают гипоехогенный венчик признаком коллоидного зоба.

Нами проанализированы данные УЗИ 98 больных с УО ЩЖ. Анализ полученных данных УЗИ ЩЖ в комплексе с результатами других методов исследования, в том числе с интраоперационными и гистологическими, позволил выявить некоторые особенности эхографической картины УО ЩЖ.

Узловой коллоидный зоб (42 наблюдения) в большинстве наблюдений характеризуется одиночными или множественными узлами на эхограмме с ярко ограничивающим "ободком", с пониженной и повышенной плотностью отражения звука, что не позволяет установить дифференциально-диагностические критерии между узловым зобом, аденомой и РЩЖ.

Аденома ЩЖ (20 случаев) на эхограмме, как правило, окружена ярким "ободком", который ограничивает образование от соседних тканей. Внутренняя структура аденомы характеризуется повышенным, так и пониженным отражением звука при некоторой диффузной неоднородности (рис. 9).

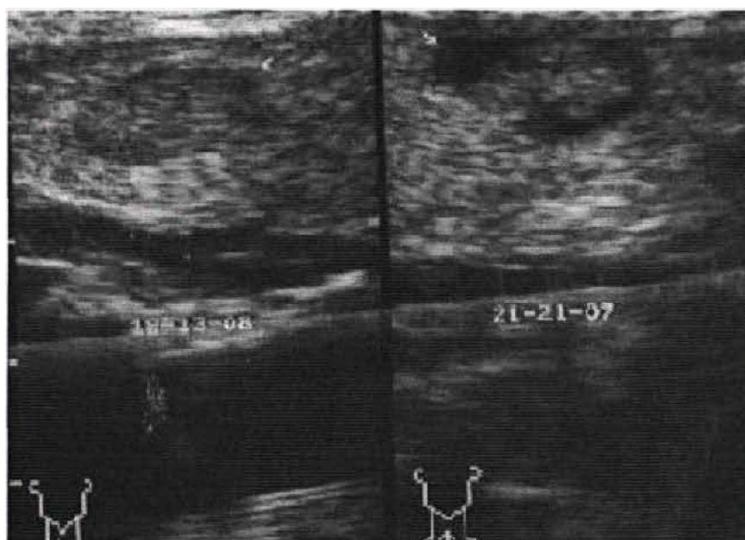


Рис. 9. УЗИ ЩЖ. Узел правой доли у больного с фолликулярной аденомой

РЦЖ (3 наблюдений) визуализируется обычно без "ободка" в виде округлого образования без четких контуров. Однако, в 2 случаях на эхограмме отмечался яркий "ободок", что не позволяло дифференцировать рак от доброкачественных образований. В то же время в 14 наблюдениях с узловым зобом не отмечалось ограничивающего "ободка", что также не позволяло дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования ЩЖ (ОШ=1,25, $p=0,961$) (рис. 10). Периферическая кальцификация отмечена в 1 случае РЦЖ, выявление микрокальцификатов в центре имело место у 2 больных с РЦЖ, в то время как у пациентов с Уз кальцификация по данным УЗИ была в 10 случаев (ОШ= 1,33, $p=0,919$).

Аутоиммунный тиреоидит во всех наблюдениях (17) характеризовался однородной гипоехогенной структурой.

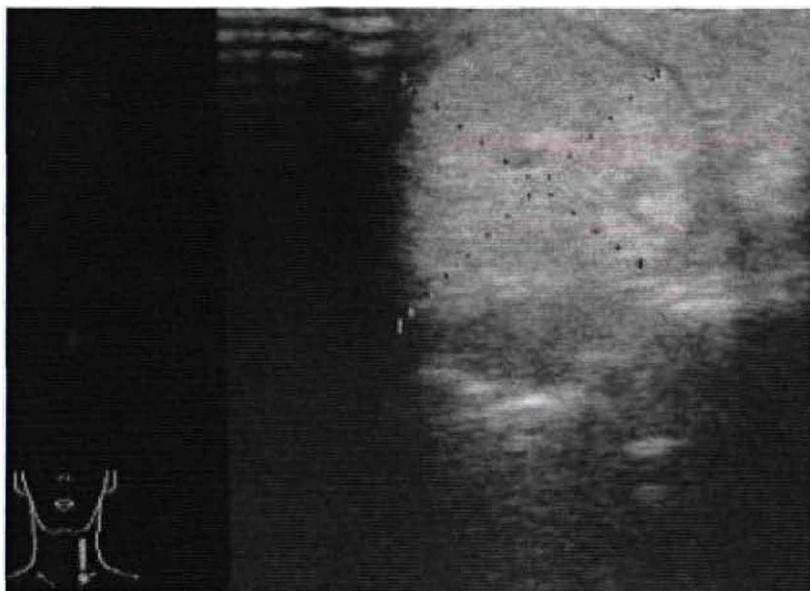


Рис. 10. УЗИ ЩЖ. Узел левой доли у больного с узловым коллоидным зобом.

Киста ЩЖ во всех наблюдениях (12) визуализируется в виде четко ограниченного, округлого, эхоотрицательного или слабоэхогенного образования с усилением изображения задней стенки (рис. 11, 12).

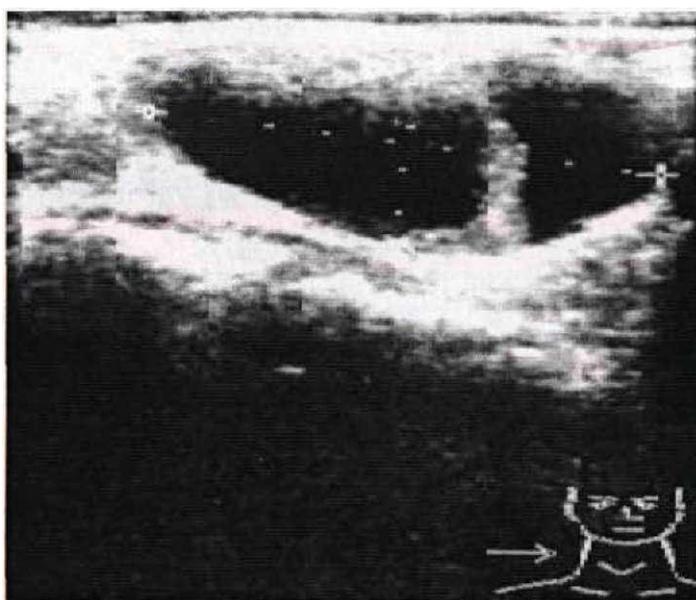


Рис. 11. УЗИ ЩЖ. Узел правой доли у больного с кистой ЩЖ



Рис. 12. УЗИ ЩЖ. Узел левой доли у больного с кистой ЩЖ

Полученные данные свидетельствуют о том, что УЗИ может служить дополнительным методом в диагностике заболеваний ЩЖ. С помощью этого метода возможно судить о величине органа, интенсивности его эхохарактеристик, характере опухолевидного образования. Как показало проведенное исследование, гипоэхогенный ультразвуковой венчик, калыдификация узла статистически достоверными УЗ-признаками РЩЖ не являются. УЗИ, как самостоятельный метод, не имеет решающего значения в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ.

3.4. Тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике заболеваний щитовидной железы

ТАБ является наиболее надежным методом дооперационной диагностики морфологической формы УО ЩЖ и отбора больных для хирургической операции. По данным литературы, введение ее в практику большинства медицинских центров позволило сократить число операций на ЩЖ примерно на 50%, увеличив в то же время вдвое выявляемость РЩЖ.

ТАБ выполнена 98 больным с УО ЩЖ. Морфологический материал, полученный при ТАБ, мы разделили на 4 категории: 1) доброкачественные изменения; 2) злокачественные изменения; 3) подозрительные на злокачественные; 4) недостаточный для исследования материал.

Доброкачественные изменения включали в себя коллоидный зоб, тиреоидиты и нормальную ЩЖ.

К злокачественным опухолям были отнесены: а) папиллярная карцинома; б) медуллярная карцинома; в) анапластическая карцинома; г) лимфома; д) метастазы экстраклеточной опухоли в ЩЖ. Больные с УО ЩЖ, имеющие злокачественные изменения по результатам ТАБ, не вошли в настоящее исследование.

В группу подозрительных изменений были включены фолликулярные и гюртле клеточные опухоли ЩЖ. На основании цитологического исследования нельзя отличить фолликулярную аденому от фолликулярного рака. Именно поэтому мы объединили их в одну цитологическую категорию — фолликулярную опухоль из А или В-клеток. С гюртлеклеточными неоплазмами ситуация аналогично по той же самой причине.

Недостаточными аспираты чаще всего наблюдали при пункции кистозно измененных и хорошо кровоснабжаемых узлов. Разведение аспирата кровью в случае кровоизлияния в узел или кистозной жидкостью при дегенеративно-дистрофических изменениях в узле являются основными причинами получения недиагностируемых мазков. Уменьшения числа нерепрезентативных результатов можно добиться путем выполнения пункционной биопсии ЩЖ под контролем аппарата УЗИ, пытаясь попасть в стенку кисты, а также повторных пункций. Однако, несмотря на неоднократные попытки получения материала из кистозноизмененного узла, часто мазок не содержит тиреоидных клеток, а состоит из большого количества макрофагов, клеточного детрита и элементов периферической крови. В таком случае говорят о содержимом кисты. Это нередкое цитологическое заключение не следует расценивать как свидетельство доброкачественных изменений, аспират необходимо считать недиагностируемым. Данные о результатах ТАБ представлены в таблице 17.

Таблица 17

Результаты ТАБ у больных с УО ЩЖ

Результаты ТАБ	Кол-во больных	
	N	%
Доброкачественные	72	73.46
Подозрительные	11	11.22
Нерепрезентативные	15	15.30
Итого	98	100

Примечание: больные с УО ЩЖ, имеющие злокачественные изменения по результатам ТАБ, не вошли в исследование. Цитологическими критериями в диагностике заболеваний ЩЖ служили: наличие

атипичных клеток, характерных для РЩЖ; наличие клеток без признаков атипии, характерных для узлового зоба и аденомы ЩЖ; обилие клеток лимфоидного ряда, характерных для аутоиммунного тиреоидита.

О наличии доброкачественных изменений в ЩЖ решали в случае, если ни один из полученных мазков не содержал злокачественных или подозрительных клеток; и, по крайней мере, два мазка имеют как минимум по 6 скоплений доброкачественных клеток каждый. При этом скопления должны насчитывать более чем 8-10 клеток. Следует отметить, что приведенные критерии относятся к случаям выполнения ТАБ без ультразвукового контроля. При пункции под УЗИ контролем достаточно одного стекла с указанной клеточностью. Диагноз злокачественных изменений или подозрительных на злокачественные также допускает меньшую клеточность.

Частота выявления доброкачественных изменений в УО ЩЖ по данным ТАБ составило 73,46% (72 пациента). На долю узлового коллоидного зоба пришлось 56 случаев (рис. 13), на долю ХАИТ -16.

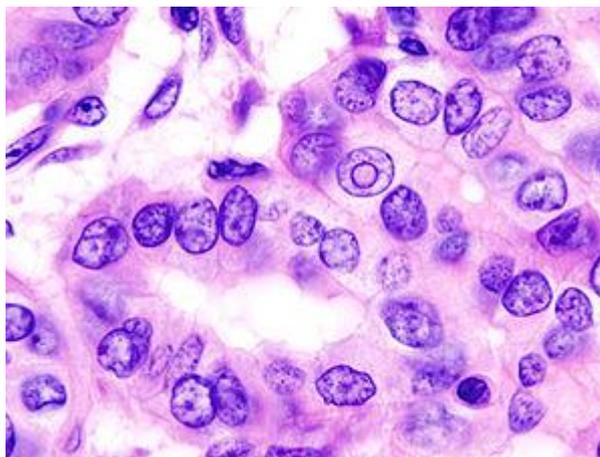


Рис. 13. ТАБ. Цитологическая картина узлового коллоидного зоба. Окраска гематоксилин —эозином x 200

Совпадение данных цитологического и планового послеоперационного гистологического исследования при коллоидном зобе наблюдалось в 47 случаях (86,24%) из 54 пациентов с УЗ, диагноз которых подтвержден плановым гистологическим исследованием. Из 56 больных, у которых по данным ТАБ диагностирован узловой

коллодный зоб, у 2 (3,57%) из них при гистологическом исследовании обнаружен РЩЖ, у 4 (7,14%) - ХАИТ, у 3(5,35%) - АЩЖ.

Совпадение данных цитологического и гистологического исследования при ХАИТ отмечено у 13 (76,47%) пациентов из 17 с гистологический верифицированным диагнозом. Из 15 больного, у которого по данным ТАБ выявлен ХАИТ, у 1 (5,88%) при гистологическом исследовании диагностирован РЩЖ, у 3 (17,64%) - АЩЖ.

Из 12 подозрительных результатов ТАБ совпадение данных цитологического и гистологического исследования при АЩЖ отмечено у 11 (9,16%) пациентов из 20 с гистологический верифицированным диагнозом (рис. 14). В 1 (12%) случаях, когда результаты ТАБ были признаны подозрительными, гистологический верифицирован фолликулярный РЩЖ.

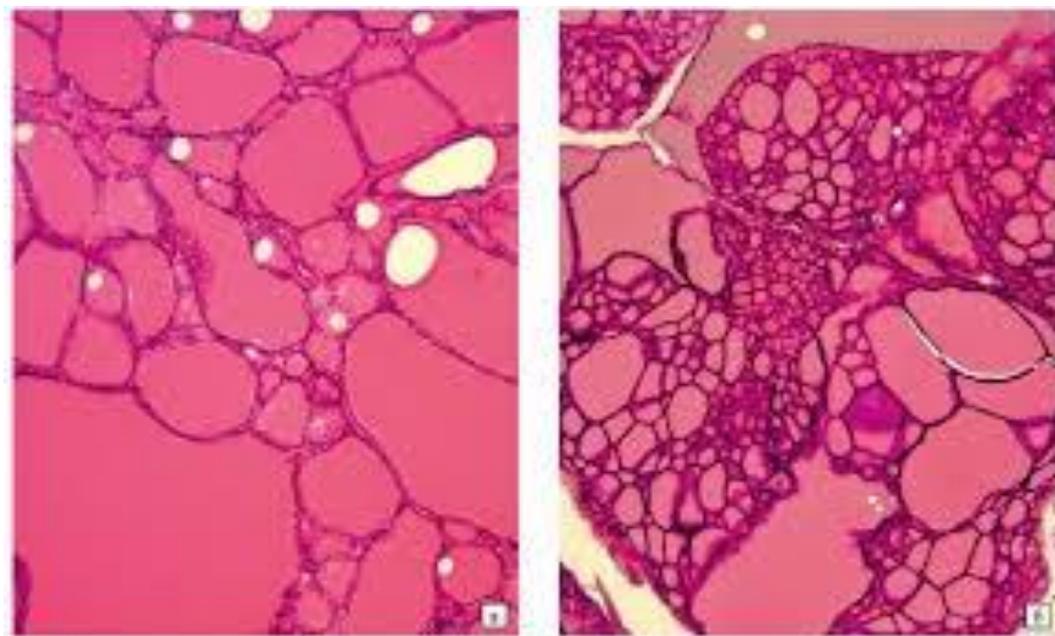


Рис. 14. ТАБ. Цитологическая картина фолликулярной аденомы из клеток Ашкенази.

Окраска гематоксилин — эозином x 100

В 15 случаях данные ТАБ признаны непрезентативными, при гистологическом исследовании у 8 (50,0%) выявлен узловой коллодный зоб с кистообразованием, в 3 (20,0%) случаях - папиллярный РЩЖ, в 4 (30,0%) - АЩЖ.

Таким образом, доброкачественные изменения при ТАБ были выявлены у 72,22% больных, подозрительные - у 12,63% пациентов с УО ЩЖ. Доля нерепрезентативных

аспиратов, по нашим данным, составляет 15,15%, что в определенной степени снижает ценность ТАБ. Основной причиной диагностируемых результатов ТАБ являются кистозно-дегенеративные изменения в узлах (50%), частота встречаемости папиллярного РЦЖ в таких узлах составила 20%. Следовательно, при получении недостаточного для интерпретации материала, независимо от причины, врачебную тактику необходимо определять, исходя из клинических данных.

Получение адекватного материала возможно в 84,85% наблюдений. Совпадение данных цитологического и гистологического исследований при коллоидном зобе наблюдается в 86,24%, при аденомах ЩЖ - в 53,66%, при ХАИТ - в 77,14% случаев. Злокачественные изменения по данным послеоперационного гистологического исследования обнаруживаются у 2,68% больных, по результатам ТАБ у которых диагностирован УЗ, и у 3,23% пациентов с результатами ТАБ - ХАИТ. При наличии доброкачественных результатов ТАБ, риск РЦЖ составляет 2,8%. При подозрительных результатах ТАБ у 12% пациентов возможны злокачественные изменения в ЩЖ. При получении непрезентативных данных ТАБ риск РЦЖ составляет уже 20%. Чувствительность ТАБ в дифференциальной диагностике РЦЖ при УО ЩЖ, по нашим данным, составила 95,33%, специфичность достигает 87,97%. Процент ложноотрицательных результатов составил 4,17%, ложноположительных - 13,1%.

Приведенные наблюдения свидетельствуют о том, что пункционная биопсия позволяет получить дополнительную информацию о характере патологических изменений в ЩЖ и только в комплексе с другими методами исследования может быть использована с целью дифференциальной диагностики заболеваний ЩЖ.

3.5. Интраоперационные методы диагностики УО ЩЖ (методы мазков-отпечатков и срочного гистологического исследования)

Для проведения полноценного интраоперационного морфологического изучения ЩЖ большое значение имеет оценка макроскопических изменений, которые должен сообщить морфологу оперирующий хирург.

Срочное гистологическое исследование выполнено всем 48 больным основной группы с УО ЩЖ. Параллельно данным больным интраоперационно выполняли мазки-

отпечатки с удаленных препаратов ЩЖ. Полученные данные сравнивали с результатами планового гистологического исследования.

Данные о результатах срочного гистологического исследования представлены в таблице 18.

Таблица 18

Результаты срочного гистологического исследования у больных с УО ЩЖ основной группы

Результаты планового гистологического исследования		Совпадение планового и срочного гистологического исследования	
Морфологическая форма УО ЩЖ	n	n	%
Узловой (много-) коллоидный пролиферирующий зоб	27	27	100
ХАИТ	10	6	81,25±10,07
Аденомы ЩЖ	10	6	68,42±10,95
РЩЖ	1	2	50,00±10,10
ИТОГО	48	41	84,46±3,71

Совпадение данных срочного и планового послеоперационного гистологического исследования при коллоидном зобе наблюдалось в 27 случаях (100%).

Совпадение данных срочного и планового гистологического исследования при ХАИТ отмечено у 6 (81,25%) пациентов. Из 10 больных, у которых по данным планового гистологического исследования выявлен ХАИТ, у 2 (18,75%) при срочном гистологическом исследовании диагностирован узловой коллоидный зоб.

Совпадение данных срочного и планового гистологического исследования при аденомах ЩЖ отмечено у 6 (68,42%) пациентов. Из 10 больных, у которых по данным планового гистологического исследования выявлены АЩЖ, у 2 (21,05%) при срочном гистологическом исследовании диагностирован узловой коллоидный зоб, у 1 (5,26%) - ХАИТ.

Совпадение данных срочного и планового гистологического исследования при РЩЖ отмечено у 1 (68,42%) пациентов. Из 2 больных, у которых по данным планового гистологического исследования выявлен РЩЖ, у 1 (42,86%) при срочном гистологическом исследовании диагностирована фолликулярная аденома (рис. 15), у 1(14,29%) - узловой коллоидный зоб. В одном случае по данным срочного гистологического исследования диагностирована фолликулярная карцинома ЩЖ, при плановом исследовании обнаружена медуллярная карцинома (рис. 16).

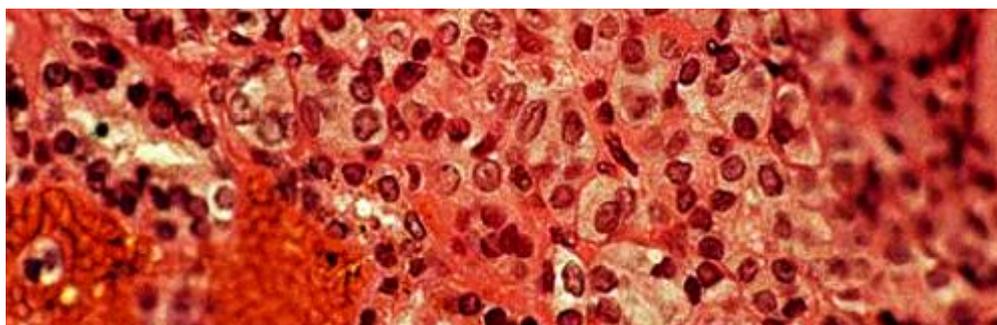


Рис. 15. Гистология. Фолликулярная аденома. Окраска гематоксилин-эозином x 100

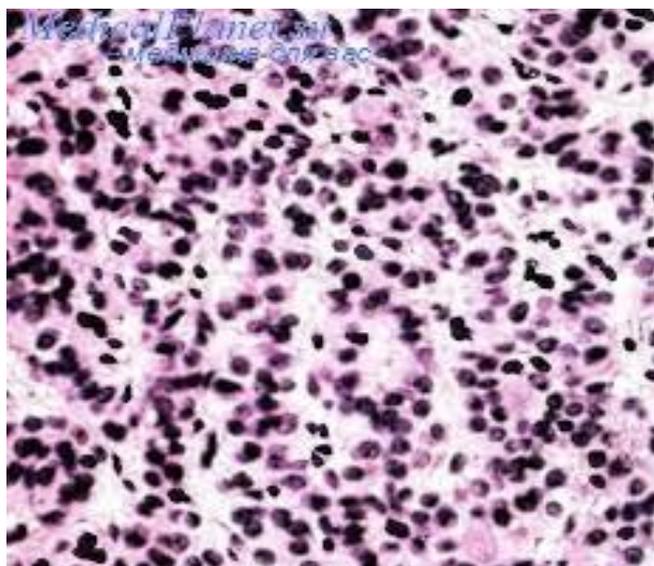


Рис. 16. Гистология. Медуллярная карцинома. Окраска гематоксилин-эозином x 400

Срочное морфологическое исследование замороженных срезов всегда таит в себе большую возможность диагностических ошибок, так как качество гистологических замороженных срезов уступает обычным срезам после заливки кусочков в парафин. В ЩЖ часто имеет место несовпадение атипичности клеточных структур с характером, манерой опухолевого роста. Особенно четко это прослеживается при фолликулярных раках ЩЖ. При

фолликулярных раках ЩЖ решающими в диагнозе являются не признаки атипии фолликулярных клеток, а наличие инвазии, которая может иметь место при очень слабо выраженных признаках злокачественности на клеточном уровне. Особенное значение имеет тщательное изучение опухолевой инфильтрации капсулы и сосудов в самой капсуле и за ее пределами. В то же время, ни гистологический, ни цитологический атипизм не являются сами по себе критериями злокачественности, поскольку наблюдаются и в доброкачественных опухолях, в частности в атипических аденомах. Более того, и митотическая активность также не может считаться достоверным признаком малигнизации. При папиллярных карциномах, благодаря особенностям, которые приобретают клетки фолликулярного эпителия, определение характера роста не имеет ведущего значения.

В целом совпадение результатов срочного и планового гистологического исследования при УО ЩЖ наблюдалось в 84,46%.

Цитологическая диагностика заболеваний ЩЖ на интраоперационном этапе дополняет цитологическую диагностику на дооперационном этапе. Это особенно важно при многоузловатых и смешанных поражениях ЩЖ, при которых дооперационная цитологическая диагностика должна дополняться по ходу операции интраоперационным изучением мазков-отпечатков органа. Чрезвычайно эффективны как дооперационный, так и интраоперационный этапы цитологической диагностики в плане выявления борозд ядер при папиллярном РЩЖ.

Данные о результатах цитологического исследования мазков-отпечатков представлены в таблице 19.

Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков у больных с УО ЩЖ основной группы

Результаты планового гистологического исследования		Совпадение планового и цитологического исследования мазков-отпечатков	
Морфологическая форма УО ЩЖ	n	N	%
Узловой (много-) коллоидный пролиферирующий зоб	27	26	96,3±2,59
ХАИТ	8	5	62,5±12,5
Аденомы ЩЖ	9	7	73,68±10,38
РЩЖ	4	2	71,43±18,44
ИТОГО	48	40	84,37±3,73

Совпадение данных интраоперационного цитологического и планового послеоперационного гистологического исследования при коллоидном зобе наблюдалось в 26 случаях (96,3%) - Из 27 больных, у которых по данным планового гистологического исследования выявлен узловой коллоидный зоб, у 1 (3,7%) при цитологическом исследовании диагностированы аденомы ЩЖ.

Совпадение данных цитологического и планового гистологического исследования при ХАИТ отмечено у 5 (62,5%) пациентов. Из 8 больных, у которых по данным планового гистологического исследования выявлен ХАИТ, у 3 (37,5%) при цитологическом исследовании диагностирован узловой коллоидный зоб.

Совпадение данных цитологического исследования мазков-отпечатков и планового гистологического исследования при аденомах ЩЖ отмечено у 7(73,68%) пациентов. Из 9 больных, у которых по данным планового гистологического исследования выявлены АЩЖ, у 2 (26,32%) при цитологическом исследовании диагностирован узловой коллоидный зоб.

Совпадение данных мазков-отпечатков и планового гистологического исследования при РЦЖ отмечено у 2 (50%) пациентов. Из 4 больных, у которых по данным планового гистологического исследования выявлен РЦЖ, у 2 (50%) при интраоперационном цитологическом исследовании диагностирован ХАИТ.

В целом совпадение результатов интраоперационного цитологического исследования мазков-отпечатков и планового гистологического исследования при УО ЩЖ наблюдалось в 84,37%.

Проведено сопоставление результатов интраоперационного гистологического исследования биоптатов и мазков-отпечатков. Данные представлены в таблице 20.

Таблица 20

Сопоставление результатов интраоперационного гистологического исследования и мазков-отпечатков

Результаты планового гистологического исследования	Совпадение планового и срочного гистологического исследования (%)	Совпадение планового и цитологического исследования мазков-отпечатков (%)
Узловой (много-) коллоидный пролиферирующий зоб	100	96,3±2,59
ХАИТ	81,25±10,07	62,5±12,5
Аденомы ЩЖ	68,42±10,95	73,68±10,38
РЦЖ	42,86±20,20	71,43±18,44
Итого	84,46±3,71	84,37±3,73

Таким образом, проведенные сопоставления результатов интраоперационного гистологического исследования биоптатов и мазков-отпечатков указывают на совпадение диагнозов в большинстве случаев. Срочное гистологическое исследование отдельных

участков ЩЖ ничуть не результативней (84,46%), чем интраоперационный метод мазков-отпечатков (84,37%). По нашему мнению, наибольший эффект в интраоперационный период диагностики УО ЩЖ дает сочетание обоих видов исследования (цитологического и гистологического). При этом следует отметить, что при цитологическом методе качество окраски клеточных структур такое же, как и при дооперационной ТАБ. Этого нельзя сказать о качестве окраски срочных замороженных гистологических срезов ЩЖ, проводимой во время операции.

Оценивая значимость сочетания срочного гистологического исследования и цитологического исследования ЩЖ в интраоперационный период следует подчеркнуть, что не всегда можно исключить наличие инвазивного роста. Для исключения злокачественного процесса необходимо тщательное гистологическое исследование максимально большого объема ЩЖ, что при срочной биопсии исключается.

Исходя из этого, отношение к методу срочной биопсии ЩЖ во время операции должно быть пересмотрено в плане его разумного сокращения и обязательного сочетания срочного гистологического исследования с цитологическим изучением мазков-отпечатков.

3.6. Оценка эффективности интраоперационной диагностики РЩЖ у больных с УО ЩЖ

Результаты планового гистологического исследования, которое на сегодняшний момент считается «золотым стандартом» дифференциальной диагностики УО ЩЖ, являются главным доказательством эффективности предлагаемого комплекса методов интраоперационной диагностики. Интраоперационные диагностические мероприятия с целью увеличения частоты выявления РЩЖ проведены у 48 больных с УО ЩЖ основной группы. В отличие от контрольной группы, в основной группе всем больным во время операции выполнялось цитологическое исследование при помощи мазков-отпечатков и срочное гистологическое исследование. С учетом полученных результатов, а также данных комплексного дооперационного обследования (физикальные данные и анамнез, УЗИ, ТАБ, РНС) выставлялся интраоперационный диагноз, выбирался способ и объем оперативного вмешательства.

На долю РЦЖ, выявленного только при плановом гистологическом исследовании, в основной группе приходится 1 (14,3%) наблюдение из 3 больных с РЦЖ, причем, всем 6 пациентам диагноз РЦЖ поставлен во время операции после проведенного комплекса диагностических мероприятий. В контрольной группе этот показатель равен 6, т.е. всем шести пациентам диагноз РЦЖ выставлен только после планового гистологического исследования.

Для оценки эффективности результатов исследования (предложенной комплексной интраоперационной диагностики морфологической формы УО ШЖ) были определены следующие показатели. Во-первых, исследовался показатель, представленный термином "риск", отражающий частоту определенного исхода. Под риском понимают вероятность какого-либо события, которая может изменяться от 0 до 1. Вероятность, равная 0, означает, что данное событие никогда не произойдет, а вероятность, равная 1, - что оно происходит всегда. Частота РЦЖ, диагностированного в послеоперационном периоде при плановом гистологическом исследовании в контрольной группе больных, наблюдалась у 5,9% больных (риск выявления РЦЖ равнялся 0,06) и только у 1,04% больных основной группы, которым проводилась интраоперационная диагностика (риск выявления РЦЖ равнялся 0,01). Относительный риск, т.е. риск в основной группе больных, сравниваемый с риском в контрольной группе (частное от деления риска в основной группе на риск в контрольной группе) составил $OR = 0,01/0,06$ или 0,17. Для сравнения результатов в двух группах больных нами также использован показатель - снижение относительного риска. SOR можно рассчитывать как $1 - OR$, т.е. $1 - 0,17 = 0,83$. Большое значение для оценки эффективности имеет другой способ выражения сравнительных результатов - определение снижения абсолютного риска. APR определяется путем вычитания риска в основной группе из риска в контрольной группе. APR в нашем исследовании равен $0,06 - 0,01 = 0,05$ или 5%. Показатели OR и SOR количественно отражают результаты эффективности в относительных величинах, но не дают информации о размере влияния в абсолютном выражении. APR показывает, будет ли эффект рекомендованного комплекса интраоперационной диагностики клинически значимым. Связь с конкретной клинической ситуацией, в которой находится больной, обеспечивает другой способ выражения результатов клинического исследования - определение числа больных, которых необходимо обследовать определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить

неблагоприятный исход у одного больного. ЧБНЛ — величина, обратная САР. В случае нашего исследования по интраоперационной диагностике РЦЖ, ЧБНЛ равно $1/0,05$ или 20 (табл. 22).

Таблица 22

Сравнительная характеристика частоты РЦЖ, выявленного при плановом гистологическом исследовании в основной и контрольной группах

Группа	Кол-во	Абсолютная частота РЦЖ	Относительная частота РЦЖ	ОР	СОР %	САР %	ЧБНЛ	Р
Основная	48	1	0,01	0,17	83	5	20	0,05
Контроль	50	2	0,04					

Примечание: ОР - относительный риск; СОР — снижение относительного риска; САР - снижение абсолютного риска; ЧБНЛ - число больных, которых необходимо обследовать определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного.

С клинической точки зрения ЧБНЛ, равное 20, означает, что необходимо интраоперационно обследовать 20 больных, чтобы предотвратить выявление РЦЖ у 1 больного с УО ЩЖ при плановом гистологическом исследовании.

Таким образом, сравнительный анализ с больными контрольной группы (непараллельный контроль) показал статистически и клинически значимое снижение вероятности РЦЖ, выявленного только на этапе послеоперационного планового гистологического исследования, в 17 раз (снижение относительного риска = 83%, снижение абсолютного риска = 5%, ЧБНЛ = 20, при $p = 0.05$). Эффективность предложенной комплексной интраоперационной диагностики при этом отмечена для каждого 20 оперированного больного с УО ЩЖ.

По нашему мнению, основными путями снижения частоты РЦЖ, не диагностированного до планового гистологического исследования, является комплексный подход к

интраоперационной диагностике УО ЩЖ с использованием цитологического исследования при помощи мазков-отпечатков, а также срочного гистологического исследования. Интраоперационная морфологическая верификация УО ЩЖ позволяет дифференцированно подходить к выбору объема хирургического вмешательства и исключить эмпиризм в решении этого вопроса. Выбор объема хирургического пособия в этом случае избирается индивидуально на основе морфологической верификации УО ЩЖ. Это позволяет выбирать адекватный способ оперативного вмешательства и обоснованно не расширять объем операции, тем самым, снижая риск оперативных вмешательств у данной категории больных.

ГЛАВА IV

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ УО ЩЖ

Отсутствие единого мнения по проблеме лечения УО ЩЖ приводит к тому, что одному и тому же больному в различных лечебных учреждениях могут предложить диаметрально противоположные методы лечения. Рекомендуемая нами тактика основана на лечении 98 больных с УО ЩЖ, находившихся на лечении в хирургическом отделении клиники СамМИ.

4.1. Хирургическая тактика при УО ЩЖ

Сегодня не существует единого мнения о ведении узлов, размеры, которых не превышают 1-1,5 см. Имеются доказательства низкого риска их злокачественности. В проведенном нами исследовании шансы выявления РЩЖ у больных с УО ЩЖ, размер узла ЩЖ у которых превышал 2 см, были в 9,14 раза выше, чем у больных с размером узла ЩЖ менее 2 см. Как показало проведенное исследование, гипоэхогенный ультразвуковой венчик, кальцификация узла статистически достоверными УЗ-признаками РЩЖ не являются. Наличие клинических признаков риска РЩЖ: облучение области головы и шеи в анамнезе, ОШ = 8,63; наличие охриплости голоса, ОШ = 9,01; увеличение регионарных лимфатических узлов, ОШ = 6,64; наличие семейной патологии ЩЖ у ближайших родственников пациента, ОШ = 4,69 считаем показанием к пункции случайно выявленных узлов ЩЖ. В других случаях узел, размер которого не превышает 1-1,5 см, мы не рекомендуем пунктировать, они нуждаются в динамическом наблюдении. Нами оперировано 3 (3,4%) больных, размер солитарного узла у них не превышал 1 см. Все они входили в группу риска по данным анамнеза и ТАБ. Рака ЩЖ при плановом гистологическом исследовании у данных больных не обнаружено.

Тактический алгоритм у больных с УО ЩЖ с размером узла не более 1,5 см показан нарис. 18.

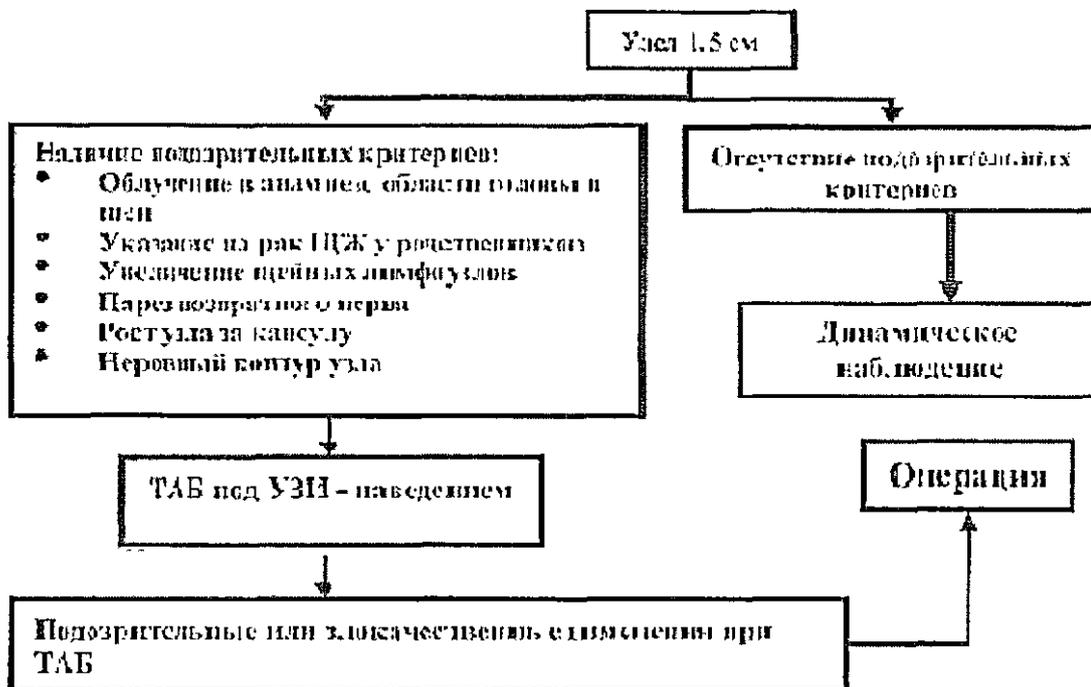


Рис. 18. Тактический алгоритм при размере узла ЩЖ не более 1,5 см

Любой узел в ЩЖ, размер которого превышает 1,5 см требует обязательного дополнительного обследования. Его обычно рекомендуем начинать с ТАБ. Больного с доброкачественными по данным цитологического исследования изменениями наблюдаем или подвергаем консервативной терапии.

В случае получения заключения о злокачественных изменениях больному показана хирургическая операция в условиях онкодиспансера.

Если ответ цитологического исследования "фолликулярная опухоль" (подозрительные результаты ТАБ), то пациенты с таким дооперационным диагнозом должны подвергаться оперативному лечению, имея в виду, что по данным ТАБ не представляется возможным окончательно исключить высокодифференцированный вариант фолликулярного рака либо фолликулярный вариант папиллярного рака. Все остальные подозрительные по данным ТАБ опухоли рекомендуем подвергать хирургической операции из-за невозможности исключить РЩЖ другим способом в специализированных хирургических отделениях.

При получении непрезентативного морфологического материала пункцию необходимо повторить. Если материал вновь оказался недостаточным для исследования, риск злокачественности узла оцениваем, используя указанные выше клинические критерии.

Количество больных, оперированных нами с размерами узла от 1,5 до 2 см, составило 22 (22,5%).

Тактический алгоритм у больных с УО ЩЖ с размером узла более 1,5 см показан на рис. 19.

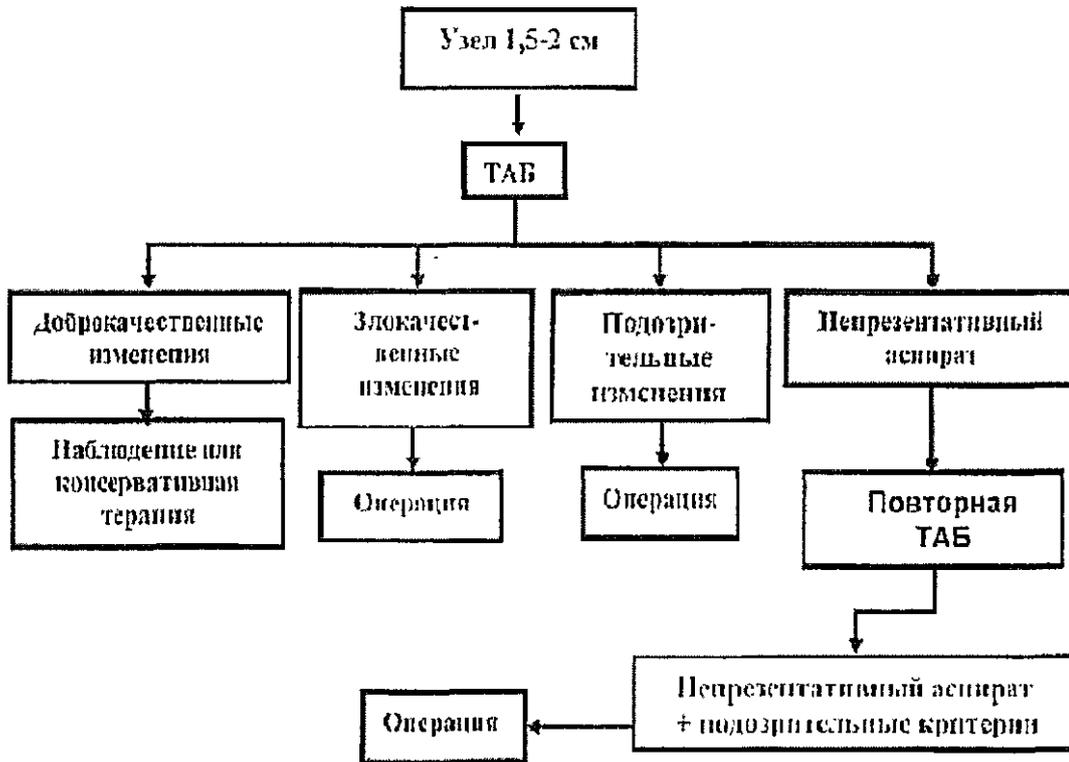


Рис. 19. Тактический алгоритм при размере узла ЩЖ 1,5 - 2 см

Вопрос о проведении супрессивной консервативной терапии при УО ЩЖ является дискуссионным. Так, в отечественной и зарубежной литературе можно найти работы, подтверждающие ее положительный эффект. В то же время существует немало литературных источников, ставящих под сомнение положительный эффект супрессивной терапии УО ЩЖ. Более того, имеются исследования, указывающие на отрицательное действие терапии тиреоидными препаратами на сердечно-сосудистую и костную системы. Мы придерживаемся мнения об ограниченном применении супрессивной терапии при УО ЩЖ.

Назначать тиреоидные препараты стоит дифференцированно. Целесообразно их назначение при уровне ТТГ не ниже 1 мЕД/мл. Не стоит применять супрессивную терапию пожилым пациентам, а также лицам, страдающим сердечной патологией. Положительным считаем эффект, если на фоне лечения отмечаются остановка роста узла либо уменьшение его. Контрольное УЗИ необходимо проводить не менее 1 раза в полгода. В случае отсутствия

эффекта от применения L-тироксина применение его дольше полугода нецелесообразно. Если за этот период нет роста узла или отмечается его уменьшение, то в дальнейшем показано лишь наблюдение. При росте узла более чем на 0,5 см за полгода необходимо повторить пункционное исследование и решить вопрос об оперативном лечении. При определении показаний к оперативному лечению по поводу узловых образований следует обращать внимание на наличие клинических критериев риска РЦЖ, к которым мы относим паралич голосовых связок, увеличение регионарных лимфатических узлов. В эту группу следует отнести пациентов, получавших ранее облучение шеи. Более настороженно следует относиться к УО ЩЖ у лиц, имеющих близких родственников с патологией ЩЖ. Наличие одного или нескольких из этих симптомов позволяет прибегнуть к более активной хирургической тактике независимо от размеров УО.

Таким образом, по нашему мнению, целесообразно применение супрессивной терапии при: 1) размер узла 1 - 2 см (суммарный объем при МУ- ЭЗ не более 2,5 мл); 2) доброкачественные изменения по данным ТАБ; 3) уровень ТТГ не ниже 1 мЕД/мл. Не рекомендуем применять супрессивную терапию пожилым пациентам, а также лицам, страдающим сердечной патологией.

Схематично тактический алгоритм консервативной терапии показан на рис 3.

При обнаружении у больного узла диаметром более 2 см проводится пункционное исследование и решается вопрос об оперативном лечении независимо от результатов пункционного исследования. Именно в этой группе больных - 141 (71%) - наиболее часто при плановом гистологическом исследовании обнаруживается РЦЖ (в 12 случаях из 13 больных РЦЖ размер узла был более 2 см).

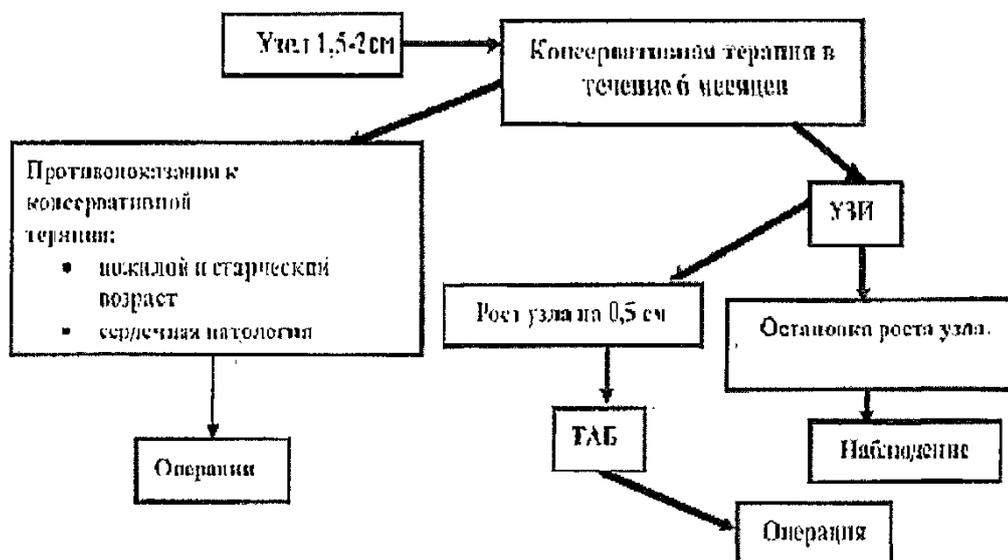


Рис. 20. Тактический алгоритм консервативной терапии

По нашему мнению, оперативное лечение при узлом (многоузловом) эутиреоидном коллоидном пролиферирующем зобе показано только при:

1. наличии признаков компрессии окружающих органов или косметическим дефектом;
2. наличии декомпенсированной функциональной автономии ЩЖ (токсический зоб) или при высоком риске ее декомпенсации

Показания к оперативному лечению при других УО ЩЖ следующие: 1) размеры узла более 2 см; 2) рост узла более чем на 0,5 см за полгода; 3) фолликулярная опухоль независимо от размеров узла; 4) загрудинное расположение узла; 5) невозможность исключить РЩЖ по данным различных методов исследования; 6) наличие УО ЩЖ у пациентов, относящихся к группе повышенного риска.

4.2. Объем оперативного вмешательства при УО ЩЖ

Объем оперативного вмешательства при узлом (многоузловом) зобе является предметом продолжающихся дискуссий. В настоящее время существуют 2 полярные точки зрения в отношении объемов оперативного вмешательства. Одни авторы считают, что операция должна быть максимально радикальной, другие придерживаются щадящих, органосохраняющих операций. Значительное число эндокринных хирургов считают, что подход должен быть ориентированным на экономные резекции ЩЖ. Многие исследователи сходятся

во мнении, с которым трудно не согласиться, что при подтвержденном диагнозе фолликулярная аденома ЩЖ больным показано удаление пораженной доли с перешейком ЩЖ, а не резекция пораженной доли и тем более экономная резекция. Такая тактика в подавляющем большинстве наблюдений исключает необходимость более рискованной повторной операции при получении результатов планового гистологического исследования. По мнению этих исследователей, оптимальным объемом оперативного вмешательства при онкоцитарных аденомах должно быть как минимум удаление пораженной доли ЩЖ.

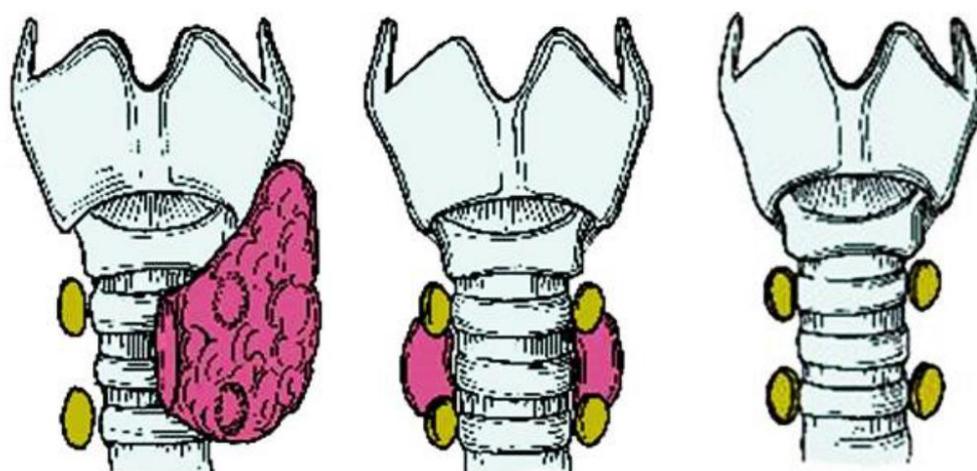


Рис.21. Схематическое изображение оперативных методов лечения.

В основной группе для улучшения дифференциальной морфологической диагностики УО ЩЖ и выбора индивидуального подхода к хирургическому лечению, объективизации способа и объема операции, снижению количества РЩЖ, выявленного при плановом гистологическом исследовании, наряду с УЗИ и ТАБ, цитологическое исследование при помощи мазков-отпечатков и срочное гистологическое исследование). Полученные данные служили основанием для определения объема оперативного вмешательства. В дальнейшем выполнялось цитологическое исследование при помощи мазков-отпечатков и срочное гистологическое исследование. Окончательный объем оперативного вмешательства определялся с учетом полученных результатов интраоперационной диагностики.



Рис. 22. Гемиструмэктомия.

При анализе объема оперативных вмешательств у больных с УО ЩЖ основной и контрольной групп отмечено, что в основной группе статистически достоверно увеличилось количество тиреоидэктомий ($p=0,001$) и гемитиреоидэктомий с перешейком ($p=0,004$). При этом отмечено снижение гемитиреоидэктомий без перешейка в основной группе больных ($p=0,002$). Статистически достоверной разницы в количестве выполненных резекций, субтотальных резекций ЩЖ в сравниваемых группах больных не отмечено (табл. 23).

Таблица 23.

Объем оперативного вмешательства у больных с УО ЩЖ контрольной и основной групп

Объем операции	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=50)	P
Резекция ЩЖ	18	27	0,198
Гемитиреоидэктомия	1	8	0,002*
Гемитиреоидэктомия с перешейком	9	2	0,004*
Субтотальная резекция	10	11	0,844
Тиреоидэктомия	10	2	0,001*
Итого	48	50	

В контрольной группе больных с УО ЩЖ диагноз РЩЖ во всех 2 случаях был выставлен послеоперационно после планового гистологического исследования. Двум больным

контрольной группы с РЦЖ выполнена резекция ЩЖ. В дальнейшем этим больным выполнена повторная радикальная операция.

Таблица 24

Объем оперативного вмешательства у больных основной (n=48) и контрольной (n=51) групп в зависимости от морфологической формы УО ЩЖ

Объем оперативного вмешательства	Морфологическая форма УО ЩЖ					Всего
	РЦЖ	УЗ	КЩЖ	ХАИТ	АЩЖ	
Резекция ЩЖ	0(2)	6(7) p=0.683	7(6) p=0.261	3(5) p=0.157	2(9) p=0.0021	18(29)
Гемитиреодэктомия	0(0)	1(3) p=0.016*	0(2) p=0.513	0(2) p=0.972	0(1) p=0.972	1(8)
Гемитиреодэктомия с перешейком	0(0)	2(1) p=0.586	0(1) p=0.972	0(0)	7(0) p=0.002*	9(2)
Субтотальная резекция	0(0)	3(1) p=0.05*	3(1) p=0.586	2(6) p=0.206	2(3) p=0.101	10(11)
Тиреоидэктомия	1(0) p=0.643	1(0) p=0.980	1(0) p=0.972	5(0) p=0.009*	2(0) p=0.125	10(0)
Итого	1(2)	13(12)	11(10)	10(13)	13(13)	48(50)

Примечание: в скобках указаны показатели контрольной группы;

В основной группе больных с УО ЩЖ проводилась комплексная интраоперационная диагностика с целью верификации морфологической формы УО ЩЖ. В 1 случаях из 1 диагнозов РЦЖ установлен интраоперационно. Этим больным выполнена тиреоидэктомия. Следует отметить, что целесообразность органосохраняющих операций в случае изменения в обеих долях ЩЖ, по нашему мнению, сомнительна, и не оправдана патогенетически. При МУЭЗ операция должна быть радикальной и одновременно эндокринологически щадящей, объем

хирургического вмешательства должен быть строго индивидуален. При солитарных узловых коллоидных зобах нами, в основном, выполнялись резекции ЩЖ.

В основной группе при узловых формах ХАИТ статистически достоверно увеличилось количество тиреоидэктомий (5 тиреоидэктомия выполнена в основной группе в, $p=0,009$). Это обстоятельство, в первую очередь, связано с оптимизацией диагностики морфологической формы УО ЩЖ во время операции.

Применение комплексной интраоперационной диагностики позволило в основной группе значительно снизить количество резекций ЩЖ ($p=0,002$) и, увеличить число гемитиреоидэктомий с перешейком ($p=0,002$) у больных с АЩЖ. Все операции у больных основной группы выполнялись экстрафасциально. Объем операции при АЩЖ подразумевал удаление пораженной доли ЩЖ с перешейком со срочным гистологическим исследованием и цитологическим исследованием при помощи мазков-отпечатков. При выявлении РЩЖ удалялась оставшаяся доля ЩЖ, при выявлении аденомы объем операции не расширялся. Послеоперационной летальности у нас не было. Нагноения раны имели место у 1 больного (1,02%). Кровотечения в ближайшем послеоперационном периоде наблюдались у 1 больного (1,02%), что потребовало повторной операции. Одним из специфических осложнений при операциях на ЩЖ является повреждение гортанных нервов. Частота повреждения гортанных нервов при операциях на ЩЖ по поводу УО составила 1%. Таким образом, рекомендуемая нами тактика хирургического лечения УО ЩЖ с использованием комплекса методов интраоперационной диагностики в подавляющем большинстве наблюдений исключает необходимость повторной операции при получении результатов планового гистологического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению числа УО ЩЖ. Частота выявляемости узлов в ЩЖ зависит от метода исследования, пальпации ЩЖ обнаруживают у 4-6% населения в районах с достаточным содержанием йода в воде и пище, в зонах зубной эндемии распространенность их несколько выше. При УЗИ ЩЖ частота выявления не диагностированных ранее узлов у взрослых составляет 13-40%). При аутопсии лиц, умерших от нетиреоидных заболеваний, узлы в ЩЖ находят более чем у половины людей.

Распространенность РЩЖ среди УО ЩЖ, по данным разных авторов, составляет от 2,4 до 31,4%. По данным В.В. Двойрина (2001), темп прироста РЩЖ за последнее десятилетие составил 131-133%), что значительно превышает показатели других онкологических заболеваний. По данным Американского онкологического общества, в США ежегодно регистрируется около 17000 новых случаев заболевания и около 1300 случаев смерти, связанной с РЩЖ. В связи с этим проблема диагностики УО ЩЖ, особенно злокачественных процессов в ЩЖ, становится особенно актуальной.

Широкое внедрение в клиническую практику современных методов исследований (сканирование, ультразвуковое исследование, пункционная биопсия и др.), позволило существенно увеличить дифференциально-диагностические возможности при УО ЩЖ. Однако дооперационные методы исследования не позволяют в 100% случаев установить достоверный диагноз. Огромная роль уделяется методам интраоперационной диагностики УО ЩЖ. Однако в многочисленных работах приводятся противоречивые данные о диагностической ценности каждого метода, а также о возможностях их сочетания или последовательного применения.

Огромное диагностическое значение интраоперационного гистологического исследования признается всеми исследователями. В большинстве наблюдений этот метод позволяет верифицировать диагноз и определить выбор необходимого объема оперативного вмешательства. Однако существуют трудности в интерпретации данных гистологического исследования и ошибочные заключения.

Своевременная и точная диагностика УО ЩЖ имеет важное значение в выборе метода лечения, объема и характера оперативного вмешательства.

Таким образом, несмотря на использование комплекса современных методов диагностики, не всегда возможно правильно установить морфологический диагноз, что свидетельствует о необходимости совершенствования существующих и поиска новых более информативных методов диагностики УО ЩЖ. Вышеизложенные данные указывают на то, что проблема диагностики и хирургического лечения УО ЩЖ еще далека до своего завершения. Поэтому все новые исследования в данном направлении являются актуальными и имеют большую практическую ценность.

В работе представлены результаты обследования и хирургического лечения 98 больных с УО ЩЖ, находившихся на лечении в хирургическом отделении клиники СамМИ в период с 2013 по 2015 годы.

Больные разделены на 2 группы. В основную группу вошли 48 больных с

УО ЩЖ, которым была выполнено оперативное вмешательство. При хирургическом лечении больных основной группы был использован комплекс интраоперационной диагностики, включающий экспресс-гистологическое исследование, метод мазков-отпечатков. Объем операции больным основной группы выбирался индивидуально в зависимости от морфологической формы УО ЩЖ, верифицированной при помощи дооперационных и комплекса предложенных интраоперационных методов диагностики.

Контрольную группу (непараллельный исторический контроль) составили 50 больных. В контрольной группе показания к операции выставлялись на основе динамики клинической картины, данных УЗИ. Способ и объем оперативного вмешательства осуществлялся в основном по данным дооперационных методов диагностики (ТАБ, УЗИ, РНС). Статистически значимых различий по половым и возрастным характеристикам, по продолжительности заболевания, характеру основной патологии в основной и контрольной группах не наблюдалась.

Среди 98 больных с УО ЩЖ гистологически верифицирован узловой (много-) коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб у 54 (55,05%) больных, из них с кистообразованием - у 12 (12,63%). Эутиреоидный зоб диагностирован у 45 (81,7%) больных, у 10 больных был отмечен тиреотоксикоз различной степени тяжести. Опухоли ЩЖ верифицированы у 27 (27,27%) больных. Среди больных с опухолями ЩЖ у 20 (75,9%) диагностированы аденомы ЩЖ. Чаще всего встречалась аденома фолликулярного, микрофолликулярного и трабекулярного строения. Из 98 больных, оперированных нами по поводу узловой патологии ЩЖ, у которых рак не был диагностирован до операции, он выявлен у 3 (3,06%) пациентов. ХАИТ выявлен у 23 больных, что составляет 23,46% от общего числа прооперированных.

У большинства больных (88,9%) с УО увеличение ЩЖ было 2-3 степени. Статистически значимых различий в контрольной и основной группах больных по степени увеличения ЩЖ не отмечено. При обследовании больных с УО ЩЖ были использованы анамнестические, клинические, радиологические, ультразвуковые, рентгенологические, цитологические, лабораторные, гистологические методы исследования.

Клинические факторы риска выявления РЩЖ в послеоперационном периоде при плановом гистологическом исследовании изучены ретроспективно в группах «случай» - «контроль» у больных контрольной и основной групп, где за «случай» принималось наличие РЩЖ. Для оценки клинической значимости факторов риска рассчитывалась величина отношения шансов и ее 95% доверительный интервал развития «случая» при наличии или отсутствия фактора риска.

Анализ эффективности лечебно-диагностических мероприятий в основной группе (48 человек) проводился в сравнении с непараллельным контролем (контрольная группа из 50 человек). Для оценки величины клинического эффекта использованы следующие показатели: снижение относительного риска, снижение абсолютного риска и число больных, которым необходимо проведение предложенного комплекса интраоперационных диагностических

мероприятий для предупреждения 1 случая ошибочной интраоперационной морфологической диагностики УО ЩЖ.

Клиническая картина мало помогает в дифференциальной диагностике доброкачественных заболеваний и РЩЖ. Нами проанализирована встречаемость клинических симптомов у больных с УО ЩЖ и их значение в дифференциальной диагностике РЩЖ. С целью выявления и изучения прогностически неблагоприятных клинических факторов РЩЖ в дифференциальной диагностике УО ЩЖ мы выбрали следующие клинические критерии: пол, возраст, быстрый рост узла, его плотная консистенция, отсутствие смещаемости при глотании, охриплость голоса, увеличение регионарных лимфатических узлов, облучение области головы и шеи в анамнезе, размер узла, превышающий 2 см, семейный анамнез патологии ЩЖ, наличие полипоза толстой кишки, синдрома Гарднера, МЭН-1, болезни Каудена.

В работе не получено достоверных различий в шансах выявления РЩЖ с учетом возраста, пола, быстрого роста узла, его плотной консистенции у больных с УО ЩЖ. В проведенном исследовании также не подтвердилось статистически достоверное значение наличие полипоза толстой кишки, синдрома Гарднера, МЭН-1, болезни Каудена у пациентов с УО ЩЖ на риск выявления РЩЖ из-за отсутствия в сравниваемых группах данных больных (ОШ = 0). Отсутствие статистических различий, по-видимому, связано с небольшим числом наблюдений.

К статистически достоверным клиническим критериям риска выявления РЩЖ у больных с УО ЩЖ можно отнести: облучение области головы и шеи в анамнезе (ОШ = 8,63), наличие охриплости голоса (ОШ = 9,01), увеличение регионарных лимфатических узлов (ОШ = 6,64), размер узла более 2 см (ОШ = 9,14), наличие семейной патологии ЩЖ у ближайших родственников пациента (ОШ = 4,69). В 28% наблюдений имеется несовпадение данных пальпаторного обследования в отношении количества узлов с оперативными находками.

Анализ наблюдений показал, что РНС позволяет определять размеры и форму ЩЖ, функциональную активность и расположение узлов в ЩЖ. Однако, РНС не имеет решающего значения в дифференциальной диагностике УО ЩЖ. Наиболее информативно использование

сканирования для уточнения локализации остаточной и эктопированной тиреоидной ткани, определения метастазов в региональных лимфатических узлах. Основными показаниями для проведения сцинтиграфии ЩЖ у пациентов с УО ЩЖ, по нашему мнению, являются: 1) сниженный уровень ТТГ (дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом); 2) подозрение на компенсированную функциональную автономию ЩЖ у пациентов пожилого и среднего возраста (на фоне нормального уровня ТТГ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что УЗИ может служить дополнительным методом в диагностике заболеваний ЩЖ. С помощью этого метода возможно судить о величине органа, интенсивности его эхохарактеристик, характере опухолевидного образования. УЗИ, как самостоятельный метод, не имеет решающего значения в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ.

Доброкачественные изменения при ТАБ были выявлены у 72,22% больных, подозрительные - у 12,63% пациентов с УО ЩЖ. Доля нерепрезентативных аспиратов, по нашим данным, составляет 15,15%, что в определенной степени снижает ценность ТАБ. Основной причиной недиагностируемых результатов ТАБ являются кистозно-дегенеративные изменения в узлах (50%), частота встречаемости папиллярного РЩЖ в таких узлах составила 20%. Следовательно, при получении недостаточного для интерпретации материала, независимо от причины, врачебную тактику необходимо определять, исходя из клинических данных. Пункционная биопсия позволяет получить дополнительную информацию о характере патологических изменений в ЩЖ и только в комплексе с другими методами исследования может быть использована с целью дифференциальной диагностики заболеваний ЩЖ.

Проведенные сопоставления результатов интраоперационного гистологического исследования биоптатов и мазков-отпечатков указывают на совпадение диагнозов в большинстве случаев. Срочное гистологическое исследование отдельных участков ЩЖ ничуть не результативней (84,46%), чем интраоперационный метод мазков-отпечатков (84,37%). По нашему мнению, наибольший эффект в интраоперационный период диагностики УО ЩЖ дает сочетание обоих видов исследования (цитологического и гистологического).

Исходя из этого, отношение к методу срочной биопсии ЩЖ во время операции должно быть пересмотрено в плане его разумного сокращения и обязательного сочетания срочного гистологического исследования с цитологическим изучением мазков-отпечатков.

Для оценки эффективности результатов исследования (предложенной комплексной интраоперационной диагностики морфологической формы УО ЩЖ) были определены следующие показатели. Сравнительный анализ с больными контрольной группы (непараллельный контроль) показал статистически и клинически значимое снижение вероятности РЩЖ, выявленного только на этапе послеоперационного планового гистологического исследования, в 17 раз (снижение относительного риска = 83%, снижение абсолютного риска = 5%, ЧБНЛ = 20, при $p = 0.05$). Эффективность предложенной комплексной интраоперационной диагностики при этом отмечена для каждого 20 оперированного больного с УО ЩЖ.

По нашему мнению, основными путями снижения частоты РЩЖ, не диагностированного до планового гистологического исследования, является комплексный подход к интраоперационной диагностике УО ЩЖ с использованием определения тканевого давления, цитологического исследования при помощи мазков-отпечатков, а также срочного гистологического исследования. Интраоперационная морфологическая верификация УО ЩЖ позволяет дифференцированно подходить к выбору объема хирургического вмешательства и исключить эмпиризм в решении этого вопроса. Выбор объема хирургического пособия в этом случае избирается индивидуально на основе морфологической верификации УО ЩЖ. Это позволяет выбирать адекватный способ оперативного вмешательства и обоснованно не расширять объем операции, тем самым, снижая риск оперативных вмешательств у данной категории больных.

Показания к оперативному лечению при других УО ЩЖ следующие: 1) размеры узла более 2 см; 2) рост узла более чем на 0,5 см за полгода; 3) фолликулярная опухоль независимо от размеров узла; 4) за грудиное расположение узла; 5) невозможность исключить РЩЖ по

данным различных методов исследования; б) наличие УО ЩЖ у пациентов, относящихся к группе повышенного риска.

При анализе характера оперативных вмешательств у больных с УО ЩЖ основной и контрольной групп отмечено, что в основной группе статистически достоверно увеличилось количество тиреоидэктомий ($p = 0,001$) и гемитиреоидэктомий с перешейком ($p = 0,004$). При этом отмечено снижение гемитиреоидэктомий без перешейка в основной группе больных ($p = 0,002$).

В 1 случаях основной группе больных диагноз РЦЖ установлен интраоперационно. Этим больным выполнена тиреоидэктомия. Все операции выполнялись в эпифасциальном варианте. Повторные вмешательства этим больным не выполнялись. В контрольной группе во всех 2 наблюдениях диагноз РЦЖ установлен только после планового гистологического исследования.

При узловых коллодных зобах статистически достоверно в основной группе увеличилось количество субтотальных резекций ЩЖ, снизилось количество гемитиреоидэктомий без перешейка. Целесообразность органосохраняющих операций в случае изменения в обеих долях ЩЖ, по нашему мнению, сомнительна и не оправдана патогенетически. При МУЭЗ операция должна быть радикальной и одновременно эндокринологически щадящей, объем хирургического вмешательства должен быть строго индивидуален. При солитарных узловых коллодных зобах нами, в основном, выполнялись резекции ЩЖ.

При КЩЖ объемы оперативных вмешательств в основной и контрольной группах больных статистически достоверно не отличались.

В основной группе при узловых формах ХАИТ статистически достоверно увеличилось количество тиреоидэктомий. Это обстоятельство, в первую очередь, связано с оптимизацией диагностики морфологической формы УО ЩЖ во время операции.

Применение комплексной интраоперационной диагностики позволило, в основной группе значительно снизить количество резекций ЩЖ и увеличить число гемитиреоидэктомий с перешейком у больных с АЩЖ. Все операции у больных основной группы выполнялись экстрафасциально. Объем операции при АЩЖ подразумевал удаление пораженной доли ЩЖ с перешейком со срочным гистологическим исследованием и цитологическим исследованием при помощи мазков-отпечатков. При выявлении РЩЖ удалялась оставшаяся доля ЩЖ, при выявлении аденомы объем операции не расширялся.

Рекомендуемая нами тактика хирургического лечения УО ЩЖ с использованием комплекса методов интраоперационной диагностики в подавляющем большинстве наблюдений исключает необходимость повторной операции при получении результатов планового гистологического исследования. Подобный подход к лечению больных с УО ЩЖ позволяет проводить дифференцированный и строго обоснованный выбор объема оперативного вмешательства. В свою очередь это приведет к повышению качества лечения и жизни больных.

ВЫВОДЫ:

1. Наибольший эффект в интраоперационный период диагностики узловых образований щитовидной железы дает сочетание срочного гистологического исследования и цитологического метода мазков-отпечатков (84,4%).

2. Применение рекомендуемого комплекса интраоперационной диагностики узловых образований щитовидной железы позволило достичь статистически значимое снижение вероятности рака щитовидной железы, выявленного только на этапе послеоперационного планового гистологического исследования в 1,7 раза.

3. Предложенный комплекс интраоперационной морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы позволяет индивидуально и строго дифференцированно подходить к выбору объема и способа хирургического вмешательства, что существенно улучшает результаты хирургического лечения и исключает необходимость повторной операции при получении данных планового гистологического исследования.

4. Статистически значимыми клиническими факторами риска выявления рака щитовидной железы у больных с узловыми образованиями щитовидной железы являются: облучение области головы и шеи в анамнезе, изменение голоса, увеличение регионарных лимфатических узлов, размер узла более 2 см, наличие семейной патологии щитовидной железы у ближайших родственников пациента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Размер узла менее 1,5 см при узловых образованиях щитовидной железы считаем показанием к тонкоигольной аспирационной биопсии только при наличии выявленных клинических факторов риска, размер узла щитовидной железы 1,5-2 см, требует обязательного выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии. Больным с узловыми образованиями щитовидной железы, размер узла у которых более 2 см, необходимо во всех случаях выполнять оперативное вмешательство независимо от результатов тонкоигольной аспирационной биопсии.

2. Показания к оперативному лечению при узловых образованиях щитовидной железы следующие:

1) рост узла более чем на 0,5 см за полгода; 2) подозрительные и непрезентативные результаты тонкоигольной аспирационной биопсии узловых образований щитовидной железы; 3) наличие узловых образований щитовидной железы у пациентов со статистически значимыми клиническими факторами риска выявления рака щитовидной железы.

3. Для улучшения интраоперационной морфологической диагностики и результатов хирургического лечения узловых образований щитовидной железы необходимо применять гистологическое исследование и метод мазков-отпечатков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова Н.А. Консервативное лечение болезни Грейвса: принципы, маркеры рецидива и ремиссии / Н.А. Абрамова, В.В. Фадеев // Пробл. эндокринологии. -2005.-№6.-С. 44-49.
2. Аминова, Т.В. Особенности циркадианных ритмов показателей кардиореспираторной системы у женщин зрелого возраста, работающих в дневную и ночную смены: Автореф. дис.канд. мед. наук. Тюмень,2007.-23с.
3. Азыдова, Г.В. Суточный хронобиоритмологический профиль сердечной деятельности у юношей призывного возраста с нейроциркуляторной дистонией / Г.В. Азыдова //Дисс. к.м. н.-СПб.— 2001. 152 с.
4. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы / И. И. Дедов, Г. А. Герасимов, Г. Ф. Александрова и др.-М., 1994.
5. Александр, Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение / Ф. Александр. М.: ЭКСМО-Пресс, 2000. - 352с.
6. Агаджанян, Н.А. Функциональные резервы организма и теория адаптации /Н.А. Агаджанян, А.А. Марьяновский, А.А. Панов // Вестник восстановительной медицины. 2004. - № 3.- С. 4.
7. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов //Москва, 2000. -100 с.
8. Балаболкин, М. И. Фундаментальная и клиническая тиродология (руководство) / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. -2007. -814с.
9. Биорезонансная терапия. Методические рекомендации /Е.Е. Мейзеров, И.Л. Блинков, Ю.В. Готовский и др. М.: ИМЕДИС, 2000.

10. Бондаренко, А.Ф. Психологическая помощь: теория и практика / А.Ф. Бондаренко. М.: Издательство Института психотерапии, 2000. - 324с.
11. Браверманн, Л.И. Болезни щитовидной железы / Л.И. Браверманн. М., 2000. . -417 с.
12. Бровкина, А.Ф. Эндокринная офтальмопатия / А.Ф. Бровкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 184с.
13. Валдина, Е. А. Заболевания щитовидной железы /Е. А. Валдина. -СПб.: Питер, 2001. 416 с.
14. Ветшев, П.С. Возможности прогнозирования результатов лечения диффузного токсического зоба / П. Ветшев, М. И. Балаболкин, Н. А. Петунина и др. // Материалы девятого Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Челябинск, 2000. С.78 -80.
15. Володченко, Н. Л. Хирургическое лечение диффузного- токсического зоба в эндемическом регионе / Н. П. Володченко // Пермский медицинский журнал. 2003. - №3/4. - С. 23 27.
16. Гвоздева, О.И. Иммуитет, гемостаз, перекисное окисление липидов и лейкоцитарно-эритроцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения при диффузном,токсическом зобе / О.И. Гвоздева // Автореф. дис. канд. мед. наук. Чита, 2008. - 19с.
17. Дедов, И. И. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей /И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, Е. И. Марова. М.: Медицина., 2000.-568 с.
18. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2007.
19. Диагностика заболеваний щитовидной железы. Атлас / И.И. Дедов, Е.А. Трошина, П.В. Юшков и др. М.: Видар-М.-2001.- 67 с.

20. Дическул, М.Л. Показатели вариабельности сердечного ритма в зависимости от функционального состояния щитовидной железы / М.Л. Дическул //Вестник Аритмологии: 2001. - №. 23:- С. 36-39.
21. Исмаилов С.И. Динамика йододефицитных состояний в Узбекистане / С.И. Исмаилов, Л.Б. Нугманова, М.М. Рашитов, М.Т. Кулимбетов, Н.А. Алимджанов, Б.Х. Бабаханов // Международный эндокринологический журнал [Электронный ресурс]. - 2008. - Режим доступа: <http://endocrinology.mif-ua.com/archive/issue-7057/article-7084.html>. - Дата доступа: 09.03.2011.
22. Исмаилов С.И. Репродуктивная система у женщин после тотальной тиреоидэктомии по поводу диффузного токсического зоба [Текст] / С. И. Исмаилов, Н. Б. Убайдуллаева, М. М. Мирхайдарова // Міжнар. ендокринол. журнал. - 2010. - N 5. - С. 77-79.
23. Исмаилов С.И. Заболевания щитовидной железы // Журнал о женском здоровье [Электронный ресурс]. - 2011. - Режим доступа: <http://www.womenhealthnet.ru/endocrinology/308.html>. - Дата доступа: 14.04.2011.
24. Исмаилов С.И., Насырхаджаев Я.Б., Нугманова Л.Б. Диагностика рака щитовидной железы // Материалы Всероссийского научного форума «Радиология 2005». - М., 2005. - С. 154.
25. Комаров, Ф.И. Интерактивный режим хронодиагностики и биоуправляемой хронофизиотерапии при некоторых заболеваниях внутренних органов /Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, С.Л. Загускин // Клиническая медицина. 2000. - № 8. - С. 17.
26. Комаров, Ф.И. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская //Клиническая медицина. -2005.- Т. 83.- №8. -С. 8-12.
27. Концепция развития междисциплинарного научного направления — хронофармакологии / Н.Д. Бутянян, Р.М. Заславская, Л.Б. Васькова, О.А. Овчинникова // Ремедиум. 2007. - №4. - С.34.

28. Латкина, Н.В. Прогностическое значение клиникоиммунологических показателей в определении исхода хирургического лечения ДТЗ: Автореф. дис. . канд. мед. наук / Латкина Н.В.-. М., 2000.
29. Левина, Л.И. Дистрофия миокарда / Л.И. Левина, А.Б. Шаповалова //Новые Петербургские врачеб. ведомости. 2005. - № 2. — С. 8- 14.
30. Медик, В.А. Математическая статистика в медицине. /В.А. Медик, М.С. Токмачев.- М., 2007.- 800 с.
31. Мельниченко, Г. А. Алгоритм диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы /Г. А. Мельниченко // Рус. Мед. журнал.- 2003. -№17.-С. 751.
32. Мельниченко, Г. И. Диффузный токсический зоб / Г. И. Мельниченко // Рус. мед. журнал. 2003. -№ 2. - С. 79.
33. Низова, А.В. Биологическая обратная связь (БОС): терапевтические возможности метода и перспективы его использования в психиатрии (аналитический обзор) / А.В. Низова, И.А. Мельникова // Российский психиатрический журнал. 2003. - №1. - С. 68-72.
34. Осипова, А.А. Общая психокоррекция / Осипова А.А. М.: СФЕРА, 2000.
35. Павлов, С.В1 Теория вероятностей и математическая статистика. / С.В. Павлов.- М.: Риор, 2006.- 186 с.
36. Панченкова, Л.А. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система / Л.А. Панченкова, Е.А. Трошина, Т.Е. Юркова //Российские медицинские вести. -2000.-№ 1.-С. 18-24.
37. Петунина, Н.А. Прогностические факторы и оптимизация методов, лечения диффузного токсического зоба: Автореф. дис. . д-ра мед. наук / Н.А. Петунина. М., 2004.

38. Попкова, Д.А. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы 4a4b на состояние сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе болезни Грейвса / Д. А. Попкова, А.Ю. Бабенко // Артериальная гипертензия. -2010. №2.- С.42-45.
39. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева.- М., «Гэотар Медицина». 2000. - 256 с.
40. Старостина, Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике / Е.Г.Старостина. Рус. мед. журн. - 2004. - № 12. - С. 1277.
41. Степанова, С. И. Космическая биоритмология / С. И. Степанова, В. А. Галичий //Хронобиология и хрономедицина. -М.: Триада-Х, 2000. -С. 266-298.
42. Степанова, С.И. Стрессорные эффекты 72-часовой депривации сна /
43. С.И. Степанова, В.А. Галичий // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2006. - Т.40, №4. - С.31-35.
44. Степанова, С.И. Динамика результатов операторской деятельности в условиях длительного непрерывного бодрствования / С.И. Степанова, В.А. Галичий // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2006. — Т.40, №2. С.23-28.
45. Степанова, С.И. Частота сердечных сокращений при различном уровне стрессоустойчивости операторов / С.И. Степанова, Е.П. Кузнецова // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2007. - Т.41, №6. - С.58-62.
46. Терещенко, И. В. Кардиопатии при заболеваниях щитовидной железы. / И. В. Терещенко. Здравоохранение Урала. - 2002.- № 4. - С 8-14.
47. Тиреоидный статус при сочетанном действии техногенных и природных факторов//Материалы 3—го Всероссийского тиреоидологического конгресса / С.М. Брызгалина, Е.М. Шимотюк, Т.П. Айкона и др. Москва, 2004. - С. 98.

48. Трунин, Е.М. Диффузный токсический зоб (комплексная диагностика, консервативное лечение, хирургическое лечение / Е.М. Трунин. СПб: ЭЛБИ-СПб, 20 02.-182с.
49. Фадеев, В. В. Отдаленные результаты консервативного и хирургического лечения токсического зоба / В. В. Фадеев, И. И. Бузиашвили, Н. А. Абрамова //Проблемы эндокринологии. -2004. №6. — С. 3-9.
50. Фадеев, В.А. Болезнь Грейвса / В.А. Фадеев, Г.А. Мельниченко // РМЖ. 2005. - №6. - С.353-357.
51. Хильдебрант, Г. Хронобиология и хрономедицина / Г. Хильдебрант. -М.: Арнебия, 2006. 144с.
52. Хмельницкий, О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / О. К. Хмельницкий. СПб., 2002.
53. Шварц, М.Б. Набор методических материалов по биоуправлению/ М.Б. Шварц.- изд-во. Институт по молекулярной биологии и биофизики РАМН. 2002.- 65 с.
54. Штарка, М.Б. Биоуправление -4: Теория и практика. / Штарка М.Б., Шварца М. М. Изд-во Цэрис 2005 350 с.
55. A CXC motif ligand 10 polymorphism as a marker to predict severity of Graves' disease / P. Bruck, W. Bartsch, D. Sadet et al. // Thyroid. 2010. - Vol. 20, №3. -P.343-345.
56. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism: (Cochrane Review) / P. Abraham, W. A. Avenell, W. A. Watson et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. - Vol. 2. - CD003420.
57. Azzam, I. Clinical update: treatment of hyperthyroidism in Graves' ophthalmopathy / I. Azzam, K. Tordjman // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2010. -Suppl 2. -P.193-197.

58. Bellivier, F. Biology and genetics of circadian rhythm / F.Bellivier //Encephale. 2009. - Vol. 35. - Vol. 2. - P.53-57.
59. Biondi, B. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism / B. Biondi, G.J. Kahaly //Nat. Rev. Endocrinol. 2010.- Vol.6, №8. -P.431-443.
60. Blood micronutrient and thyroid hormone concentrations in the1 oldest-old / G. Revaglia; P. Forti, F. Maioli et al.' // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2000. -'Vol. 85.-P. 2260 2265.
61. Bolliet, O. Autonomic nervous system activity during actual and' mentally simulated preparation for movement / O. Bolliet, C. Collet, A. Dittmar //Appl. Psychophysiol. Biofeedback.- 2005. Vol.30, №h - P. 11-20.
62. Braverman, L.E. The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text / L.E. Braverman, R.D. Uliger. 1996, Lippincott-Raven, Philadelphia.
63. Brownlie, B.E. Juvenile thyrotoxicosis-a South Island, New Zealand experience with long-term outcome / B.E. Brownlie, P.J. Hunt, J.G. Turner // N. Z. Med. J. -2010.-Vol.123.-P:23-31.
64. Bryan, J.J. Lessons of the heart / J.J. Bryan // J. Miss State Med. Assoc. 2005. - Vol. 46, №9. - P.276-280.
65. Cermakian, N. The regulation of central and peripheral circadian clocks in humans / N. Cermakian, D.B. Boivin //Obes. Rev. 2009. - Vol. 10. - P. 25-36.
66. Chen, D. Y. Comparison of efficacy of I 3 1 and antithyroid drugs in the treatment of Graves disease in children / D. Y. Chen, T. H. Chen // Zhonghua Er. Ke Za Zhi. 2005. -№ 7. - S. 507-509.
67. Chen, J.L. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability / J.L. Chen // Clin. Endocrinol. (Oxf.). -2006.- Vol. 64. P. 611616.

68. Chong, H.W. Thyroid storm with multiorgan failure / H.W. Chong, K.C. See, J. Phua // *Thyroid*. 2010. - Vol. 20, №3. - P.333-336.
69. Chylous ascites as a manifestation of thyrotoxic cardiomyopathy in a patient with untreated Graves' disease / M.H. Hsieh, C.C. Chen, T.Y. Wang // *Thyroid*. -2010. Vol. 20, №6. - P.653-635.
70. Circadian change of cardiac autonomic function in correlation with intra-esophageal pH / Y.C. Lee, H.P. Wang, L.Y. Lin // *J. Gastroenterol. Hepatol.* -2006. Vol. 21, №8. - P.1302-1308.
71. Circadian and infradian rhythms of vasovagal syncope in young and middle-aged subjects // M. Zoghi, H. Duygu, H. Gungor et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* -2008.-Vol. 31, №12.-P. 1581-1584.
72. Circadian phase resetting in response to light-dark and dark-light transitions / M. Comas, D.G. Beersma, R.A. Hut, S. Daan // *J. Biol. Rhythms*. 2008. - Vol. 23, №5. P.425-434.
73. Confirmation of association of chromosome 5q31-33 with United Kingdom Caucasian Graves' disease / M.J. Simmonds, K. Yesmin, P.R. Newby et al. // *Thyroid*. -2010. Vol. 20, №4. - P.413-417.
74. Corticosteroids and radiotherapy in the treatment of Graves' ophthalmopathy / E. Nasr, S. Khater, D. Nehme-Nasr et al. // *J. Med. Liban*. 2010. - Vol. 58, №2. -P.86-90.
75. Dave, J.A. Complete heart block in a patient with Graves' disease J.A. / Dave, I.L. Ross // *Thyroid*. 2008. - Vol.18, №12. - P. 1329-1331.
76. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): Long-term outcome / K.M. Schwartz, V. Fatourechi, D.D.F. Ahmed et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 438-446.
77. Differential diagnosis and appropriate treatment, of four thyrotoxic patients with Graves' disease required to take amiodarone due to life-threatening arrhythmia / K. Sato, Y. Omi, H; Kodama et al, // *Intern. Med.* 2008. Vol.47, №8. - P:757762: .

78. Effect of thyroid hormone on the cardiovascular system / S. Fazio, E.A. Palmieri, G. Lombard et al. // *Recent Prog: Horm., Res.*— 2004. Vol: 59:-P3T-50:
79. Ethical issues in exercise psychology / J. JiS; Pauline, G.A. Pauline, S R. Johnson et al. // *Ethics Behav.* 2006; - Vol: 16, №1. P:61-76.
80. Evidence for a major role-of heredity in Graves' disease: A. population-based study of two Danish twin cohorts / T.H. Brix, K.O. Kyvik, K. Christensen et al. // *J. Clin Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 930 — 934.
81. Evidence for a Graves' disease susceptibility locus at chromosome Xp11 in a United Kingdom population / H. Imrie, B. Vaidya, P. Perros et al. // *J. Clin: Endocrinol. Metab.* — 2001.— Voli 86. — P: 626 — 630;
82. Expression of nitric oxide synthase isoforms in the thyroid gland: evidence for a role of nitric oxide in vascular control during goiter formation / I.M. Colin, E. Nava, D. Toussaint et al. // *Endocrinology.* 1995. - Vol 136. - P.'5283-5290.
83. Expression of IFN α -inducible: genes and modulation of HLA-DR and thyroid stimulating hormone receptors in Graves' disease / M; Kuang, S. Wang, M. Wu et al. // *Mol. Cell Endocrinol.* 2010. - Vol.319, №1-2. - P.23-29.
84. Fatourechi, V. Graves' disease and low-output cardiac dysfunction: implications for autoimmune disease in endomyocardial biopsy tissue from eleven patients / V. Fatourechi, W.D. Edwards // *Thyroid.*- 2000 . -Vol.10, №7. P.601-615.
85. Franklyn, J. Thyrotoxicosis / J. Franklyn // *Clin. Med.* -2003. Vol.3, №1. — P. 11-15. .
86. Fuller, P.M. Standards of evidence in chronobiology: A response / P.M: Fuller, J. Lu, C.B. Saper // *J. Circadian Rhythms.* 2009. - Vol:22. - P.7-9.

87. Garaulet, M. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome / M. Garaulet, J.A. Madrid // *Cuit. Opin. Lipidol.* 2009.-Vol. 20, №2. - P.127-134. '
88. Georgopoulos, N. Autonomously functioning thyroid nodules, in a former iodine deficient area commonly harbor gain of function mutations in the thyrotropin signaling pathway / N.A. Georgopoulos // *Eur. J. Endocrinol.* 2003. - Vol. 149. -P.287—292.
89. Germain, A. Circadian rhythm disturbances in: depression I A. Germain, D.J. Kupfer // *Hum. Psychopharmacol.* 2008: - Vol. 23, №7. - P.571-585.
90. Gläzer, H.I. Biofeedback vs electrophysiology / H.I. Gläzer // *Rehab. Manag.*-2005.- Vol.18, №9.-P.32-34.
91. Grassi, G. How to assess sympathetic activity in humans / G. Grassi, M. Esler // *J. Hypertens.*- 1999. Vol.17, №6. -P.719-734.
92. Graves' disease presenting as right heart failure / T. Berlin, A. Lubina, Y. Levy // *Isr. Med. Assoc. J.* 2006. - Vol. 8, №3. - P.217-218.
93. Harun, S. The correlation between free thyroxine levels, and left ventricular mass in Graves' disease / S. Harun // *Acta Med. Indones.* 2006. - Vol.38, №4. -P:i93-195.
94. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study / L. Frost, P. Vestergaard, L. Mosekilde // *Arch. Intern. Med.* 2004. - Vol. 164.-P. 1675-1678.
95. Iitaka, M. Graves' disease in the elderly / M. Iitaka // *Nippon Rinsho.* -2006. — Vol. 64, №12. -P. 2312-2316.
96. Impact of age, sleep pressure and circadian phase on time-of-day estimates/ J. Spati, M. Münch, K. Blatter et al. // *Behav. Brain Res.* 2009. - Vol. 201, №1. -P.48-52.

97. Industrial pollution by polychlorinated biphenyls and the thyroid status of adult and adolescent populations / P. Langer, M. Tajtakova, A. Kocan, et' al. Merck European Thyroid Symposium.- 2000. - P. 79- 91.

99. Jenkins, R.C. Disease associations with autoimmune thyroid disease / R.C. Jenkins, A.P. Weetman //Thyroid.- 2002. Vol. 12.- P. 977-988.

100. Kahaly, G.J. The thyrocyte-fibrocyte link: closing the loop in the pathogenesis of Graves' disease? / G.J. Kahaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. - Vol. 95, №1. -P.62-65.