

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ижевская государственная медицинская
академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Порываева Екатерина Леонидовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
УЗЛОВЫХ ФОРМ ЗОБА**

14.01.17 – хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор
Стяжкина Светлана Николаевна

Ижевск - 2018

Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы	11
1.1 Заболевания щитовидной железы - клиническая проблема многих десятилетий.....	11
1.2 Новые возможности в исследованиях заболеваний щитовидной железы.....	18
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	29
2.1 Характеристика исследуемых групп пациентов.....	29
2.2 Методы обследования пациентов.....	32
2.3. Методы морфологического и иммуногистохимического исследования.....	34
Глава 3. Особенности распространения заболеваний щитовидной железы в Удмуртской республике, распространенность сопутствующей патологии у пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы	
3.1 Распространенность патологии щитовидной железы в Удмуртской республике	39
3.2 Анализ сопутствующей патологии у пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы.....	48
3.3 Анализ коморбидности в послеоперационном периоде у пациентов с исходным гипотиреозом и эутиреозом.....	52
Глава 4. Ультразвуковая и морфологическая характеристика заболеваний щитовидной железы. Возможности иммуногистохимического анализа для оценки пролиферативной активности ткани щитовидной железы	
4.1 Эластография в комплексном ультразвуковом исследовании щитовидной железы.....	58

4.2 Цитологическая характеристика заболеваний щитовидной железы и оценка результатов эластографии в сравнении с ТАБ препаратов щитовидной железы.....	62
4.3 Возможности иммуногистохимического анализа для оценки пролиферативной активности ткани щитовидной железы.....	65
Глава 5. Сравнительные результаты лечения больных с узловыми заболеваниями щитовидной железы. Оценка отдаленных результатов после хирургического лечения	
5.1 Оценка послеоперационных осложнений.....	80
5.2 Отдаленные результаты лечения пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы.....	81
Обсуждение.....	87
Заключение.....	94
Выводы.....	104
Практические рекомендации.....	105
Библиографический список.....	106

Список сокращений

1 РКБ – Первая Республиканская клиническая больница

CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) – кумулятивная шкала рейтинга заболеваний

ЩЖ – щитовидная железа

ИГХ – иммуногистохимический анализ

Б – боль

ЖА – жизненная активность

ОЗ – общее восприятие здоровья

ПЗ – психологическое здоровье

РФ – роль физических проблем

РЭ – роль эмоциональных проблем

СА – социальная активность

ФА – физическая активность

УЗИ – ультразвуковое исследование

Введение

Актуальность проблемы

Узловые образования щитовидной железы являются частой клинической проблемой, им принадлежит ведущее место в структуре эндокринной патологии. Число пациентов с патологией щитовидной железы растет ежегодно, частота новых случаев составляет 0,1% популяции в год [99]. Частота различных форм этой патологии даже вне зон эндемии составляет не менее 20 % общей заболеваемости, в эндемичных районах возрастает до 50% [41, 42, 99]. Патологическое и прогностическое значение узлового зоба заключается в ухудшении качества жизни.

К узловым формам заболеваний щитовидной железы относят коллоидные узлы, кисты, аденомы, злокачественные. Рост узловых заболеваний щитовидной железы связан как с увеличением количества заболевших, так и с улучшением диагностики патологии щитовидной железы [29, 99]. Существует более 50 классификаций заболеваний щитовидной железы, в которых отражены патогенез, функциональные и морфологические изменения, но и заложено руководство к действию для практикующих врачей при определении показаний и выбора метода оперативного лечения [13].

При выборе лечебной тактики необходимо учитывать не только степень поражения щитовидной железы, но и наличие сопутствующей патологии, которая нередко более значительно, чем тиреоидная патология, ухудшают состояние пациентов [90, 92, 96, 172].

В настоящее время нет единого стандарта диагностики и выбора метода оперативного вмешательства при узловом зобе. Основным методом диагностики остается ультразвуковое исследование. Повсеместное внедрение в практику ультразвуковых аппаратов, обладающих высокой разрешающей способностью, привлекло к появлению большего числа пациентов с узловыми образованиями менее 1 см в диаметре [2, 37, 64, 89, 99], позволяет

выявлять мелкие, не обнаруживаемые при объективном исследовании, узловые образования, в результате чего общее количество выявляемых узлов стало выше. В то же время стандартное УЗИ не всегда дает представления о природе узла, опасность онкологической трансформации одиночного узла и множественных узловых образований тиреоидной ткани является одинаковой [99, 140].

В последние годы активно разрабатывается новое направление ультразвуковой диагностики — соноэластография (СЭГ), в основе которой лежит оценка упругости, жесткости и растяжимости нормальных и патологически измененных тканей, оценка их деформации. Данные об эффективности использования СЭГ в дифференциальной диагностике очаговой патологии щитовидной железы противоречивы. Некоторые специалисты эндокринной хирургии подчеркивают высокую диагностическую информативность метода СЭГ в дифференциальной диагностике злокачественных процессов щитовидной железы и региональных лимфоузлов [12, 24, 26, 114, 163].

Для оценки характера изменений ткани щитовидной железы активно применяются иммуногистохимические методики исследования. Ранее метод ИГХ анализа использовался для определения злокачественного поражения ткани щитовидной железы, но он эффективен и для оценки степени пролиферативной активности [27, 46, 73].

Нет единого мнения среди врачей об оперативном лечении при узловой патологии щитовидной железы и выборе оптимального объема хирургического вмешательства. Многие специалисты считают операцию единственно возможным вариантом лечения узловой патологии щитовидной железы, что обусловлено существующей вероятностью развития рака щитовидной железы [28, 171].

Некоторые настаивают на проведении органосохраняющих операций, что является важным условием для предотвращения послеоперационного гипотиреоза [5, 6, 136]. Сторонники радикальных операций считают проведение органосохраняющих операций необоснованными, так как это увеличивает риск возникновения рецидива заболевания до 25-40%, вероятности развития рака щитовидной железы [50. 52, 164].

Широкая распространенность узловой патологии щитовидной железы, трудности в диагностике и выборе адекватной лечебной тактики позволяет сделать вывод об актуальности данной проблемы.

Цель исследования

Целью исследования явилось улучшение результатов хирургического лечения пациентов с узловыми формами зоба за счет применения современных высокотехнологичных методик.

Задачи исследования

1. Провести комплексный мониторинг патологии щитовидной железы в Удмуртском регионе и оценить выраженность коморбидной патологии у пациентов с узловыми зобами.
2. Оценить эффективность применения методики эластографии в дифференциальной диагностике заболеваний щитовидной железы на этапе предоперационной подготовки.
3. Изучить диагностическую эффективность иммуногистохимического исследования при заболеваниях щитовидной железы с определением степени пролиферативной активности.
4. Проанализировать отдаленные результаты хирургического лечения, влияние объема оперативного вмешательства на качество жизни пациентов.

Научная новизна

Изучена динамика заболеваемости узловым зобом в Удмуртском регионе за значительный временной промежуток (10 лет). Впервые выявлен рост узловой патологии щитовидной железы у пациентов пожилого и старческого возраста и у лиц мужского пола. Проведен анализ сопутствующей патологии у пациентов с узловыми формами зоба, проведена сравнительная оценка коморбидности у пациентов с эутиреозом и гипотиреозом в послеоперационном периоде. Обнаружено увеличение количества сопутствующей патологии в послеоперационном периоде у пациентов с исходным эутиреозом по сравнению с пациентами с дооперационным гипотиреозом.

Впервые при проведении эластографии выделены 3 типа эластограмм в зависимости от коэффициента жесткости и скорости проведения сдвиговой волны. Проведена статистический анализ результатов эластографии и ТАБ.

Изучены результаты иммуногистохимического анализа ткани щитовидной железы, выделены 3 степени пролиферативной активности, определен риск рецидивирования и малигнизации. Впервые выявлена корреляционная зависимость данных иммуногистохимического исследования и эластографии.

Практическая значимость

Доказана целесообразность применения эластографии в комплексном ультразвуковом исследовании щитовидной железы, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста с высоким индексом коморбидности. Внедрение эластографии в практику повысило эффективность диагностики пациентов с узловыми формами зоба. Проведенный сравнительный анализ данных эластографии и ТАБ подтвердил результаты эластографии.

На основе иммуногистохимических исследований были выделены 3 степени пролиферативной активности ткани щитовидной железы, позволяющие оценить вероятность рецидива заболевания.

Предложена оригинальная классификация, учитывающая тип эластограмм, степень пролиферативной активности, наличие компрессионного синдрома, которая позволяет определять объем оперативного вмешательства.

Положения, выносимые на защиту:

1. В Удмуртском регионе среди пациентов с узловой патологией щитовидной железы наблюдается увеличение количества больных мужского пола (до 12%), пожилого и старческого возраста (до 45%) с высоким индексом коморбидности.

2. Использование эластографии служит эффективным дооперационным методом дифференциальной диагностики узловых заболеваний щитовидной железы, позволяет определять наиболее подозрительные узлы для ТАБ; иммуногистохимическое исследование удаленных узлов позволяет достоверно определять степень пролиферативной активности ткани щитовидной железы, риск рецидивирования.

3. Изучение отдаленных результатов в послеоперационном периоде выявило снижение качества жизни после радикальных операций.

Результаты работы представлены, доложены и обсуждены:

На заседании проблемной комиссии, на конференции молодых ученых, на заседаниях хирургического общества Удмуртской республики, на XXV Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с участием терапевтов – эндокринологов («калининские чтения») (Самара, 1 – 3 октября 2015г), на XXVI Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии

с международным участием («Калининские чтения») (Ижевск, 29 -30 сентября, 1 октября 2016 г), на XXVII Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии (28, 29 октября 2017 г, г. Судак, Республика Крым).

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в практическую деятельность хирургического отделения БУЗ МЗ «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР» (г. Ижевск); применяются в учебном процессе на кафедре факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России при обучении студентов, интернов, клинических ординаторов по специальности «хирургия» (изданы методические рекомендации), на кафедре врача общей практики с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, на кафедре факультетской терапии с курсом эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, на кафедре онкологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, сформулированы цели и задачи работы, проведен сбор и анализ информации. Автором проведен обзор научных публикаций по теме исследования. Автор принимала непосредственное участие в диагностике, в хирургическом лечении, в послеоперационном ведении всех больных, представленных в исследовании. Автор самостоятельно проанализировала результаты проведенных ультразвуковых исследований, эластографии и иммуногистохимического

анализа. Выполнила статистическую обработку, анализ и оценку результатов исследования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ в местной и центральной печати, из них 6 статей опубликовано в журналах, входящих в перечень журналов, рекомендованных ВАК для публикации научных результатов на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Изданы методические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 129 страницах, состоит из введения, 5 глав, включая обзор литературы, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 17 таблиц, иллюстрирована 24 рисунками. Библиографический указатель содержит 173 источников (111 - отечественных, 62 - иностранных).

Глава 1

Обзор литературы

1.1 Заболевания щитовидной железы – клиническая проблема многих десятилетий

Заболевания щитовидной железы являются распространенной патологией и остаются клинической проблемой. Первые упоминания о патологии щитовидной железы уходят корнями во второе тысячелетие до нашей эры, когда китайскими врачами более 4700 лет назад была описана струма. Эндемический зоб был известен древним грекам и римлянам. Об этом заболевании писали Гиппократ, Плиний Старший, Марко Поло [83]. Первые хирургические вмешательства на щитовидной железе были выполнены в 500 годах нашей эры [83]. Хирургия щитовидной железы развивалась медленно в Европе, Америке, России, вследствие высокой послеоперационной летальности, причиной которых чаще всего становились кровотечения. Послеоперационная летальность на щитовидной железе во Франции в начале 19 века доходила до 80%, что стало причиной запрета Французской академии наук на хирургические вмешательства на щитовидной железе. Несмотря на запреты, Николай Иванович Пирогов в 1847 г. выполнил первую струмэктомию во Владикавказе, положив тем самым начало анатомически обоснованной хирургии щитовидной железы [83].

До настоящего времени заболевания щитовидной железы занимают ведущее место в структуре всех эндокринопатий, пальма первенства, безусловно, принадлежит узловому зобу [99].

Узловой зоб - собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования щитовидной железы,

выявляемые с помощью пальпации и/или инструментальных методов диагностики (чаще всего - ультразвукового исследования).

Узловые образования щитовидной железы при пальпации выявляются примерно у 5% людей, при ультразвуковом исследовании в 5 – 10 раз чаще; на аутопсии обнаруживаются у 85% женщин и 65% мужчин [29, 99]. Суммарная частота различных форм патологии щитовидной железы даже вне зон зобной эндемии составляет не менее 20% общей заболеваемости [42]. В эндемичных по зобу регионах эта цифра нередко превышает 50% [42]. Другие авторы отмечают, что в регионах с достаточным содержанием йода в почве частота зоба среди населения не превышает 5%, при этом чаще болеют женщины (индекс Ленса – соотношение мужчин и женщин среди больных – составляет 1:12). В условиях дефицита йода распространенность зоба может достигать 90%. А соотношение мужчин и женщин выравнивается [63].

В настоящее время узловой зоб является распространенной патологией щитовидной железы, с которой приходится сталкиваться эндокринологу и хирургу. По различным данным от 15 до 40% населения России страдают от тиреоидных патологий, при этом в отдельных регионах процент пациентов, нуждающихся в лечении, приближается к 95% [42, 101, 104]. Высокая распространенность патологии щитовидной железы в отдельных регионах показывает необходимость исследования патогенеза и особенностей клинических проявлений узлового зоба, степени выраженности гипотиреоза, особенности ведения пациентов в предоперационном и послеоперационном периодах, что представляют несомненную теоретическую и практическую значимость.

Большую группу в практике врача любой специальности представляют пациенты пожилого и старческого возраста, не исключение и хирург – эндокринолог. Распространенность заболеваний щитовидной железы у пожилых достигает 6 – 11 % всей популяции, по сравнению с 0,1 – 1,2 % в

молодом возрасте [5, 6, 7]. Патология щитовидной железы представлена узлами в 50% случаев. Прирост первичной заболеваемости в возрасте старше 60 лет составляет 2% в год. Доля пожилых пациентов, перенесших плановую операцию на щитовидной железе, колеблется от 2,5% до 21,2% [5, 6, 7].

В организме пожилого пациента происходит ряд особенностей, в том числе это касается органов эндокринной системы. Наблюдаются изменения как в морфологии, так и в физиологии щитовидной железы. Изменения представлены инволюцией, макрофагальной инфильтрацией, фиброзом стромы, снижением уровня трийодтиронина, тироксина. Наибольшее снижение уровня тиреоидных гормонов наблюдается после 70 лет [5, 6].

Особенностью пациентов пожилого возраста является большое количество сопутствующей патологии, наиболее часто встречается ИБС, почти у 100% пациентов старше 75 лет. [6, 90, 103]. Ишемическая болезнь сердца наблюдается у значительной части пациентов от 10 -15% женщин 65 – 74 лет, до 10 – 20% мужчин 65 – 74 лет. Часты случаи аритмии, фибрилляция предсердий наблюдается у 6% лиц старше 80 лет. Во многих случаях наблюдается сочетание нескольких заболеваний, с развитием тяжелого соматического статуса. Все это вынуждает исследовать когорту людей пожилого и старческого возраста с учетом возрастных изменений [5, 6, 90, 103]. Объем оперативного лечения у пожилых пациентов должен определяться не только патологией щитовидной железы, но и характером сопутствующих заболеваний [7]. Авторы настаивают на проведении пожилым пациентам максимально щадящих операций, так как субтотальные резекции и гемитиреоидэктомии в большинстве случаев не обеспечивают эутиреоидное состояние, что обусловлено развитием в тиреоидном остатке инволютивных изменений или аутоиммунного воспаления [5, 6, 7]. Кроме этого, клинически значимые рецидивы узлового зоба в группе пациентов пожилого и старческого возраста наблюдаются редко, тогда как

заместительная терапия сопряжена с развитием дозозависимых побочных эффектов тироксина [7].

В настоящее время в хирургической тиреологии остаются дискуссионными вопросы о разработке показаний к операции и выбора ее оптимального объема, нет единого мнения по профилактике послеоперационных рецидивов и гипотиреоза. Показаниями к хирургическому лечению в настоящее время при узловом коллоидном зобе являются наличие компрессионного синдрома, косметического дефекта, невозможность исключить злокачественную трансформацию узлов, развитие функциональной автономии.

Ряд авторов считают проблему узловых образований щитовидной железы преувеличенной, так как не относят изменения в данном органе к патологическим [29, 94, 99]. Это связано с тем, что заболевания щитовидной железы крайне редко обуславливают инвалидизацию и смертность. Также вероятность злокачественного поражения узловых образований невелика (примерно в 3% случаев) [29, 99]. Риск наличия рака при солитарном и многоузловом изменении щитовидной железы примерно одинакова, это связано с тем, что коллоидные узлы и другие доброкачественные образования никогда не малигнизируются. Также не имеет большого значения для малигнизации узлов щитовидной железы увеличение их в размерах [29, 99].

Другие исследователи считают необходимым проведения оперативного лечения при диагностировании узла щитовидной железы [21]. Данная позиция обусловлена существующей вероятностью рака щитовидной железы и рецидива заболевания [17].

Хирургическая тактика лечения узловых заболеваний щитовидной железы за последние годы изменилась [84, 94, 99, 102, 138, 145]. Многие

хирурги, основываясь на результатах ТАБ, сообщают о снижении количества оперативных вмешательств по поводу узловой патологии щитовидной железы с 81%-67% до 47%-37% и увеличении хирургической активности по поводу злокачественных новообразований до 45% [45, 87, 108].

Большинство хирургов признают, что оперативное лечение узлового зоба показано при ряде изменений как в самой железе, так и в окружающих тканях. К ним относятся:

- цитологический диагноз любого фолликулярного новообразования,
- злокачественная опухоль,
- наличии признаков компрессии окружающих органов,
- частично загрудинное и загрудинное расположение узлового зоба с наличием признаков компрессии органов переднего средостения,
- декомпенсированная функциональная автономия щитовидной железы (токсическая аденома, диффузно-токсический зоб с узлом),
- наличии косметических дефектов,
- наличии узла более 3,0 см в диаметре или быстрое прогрессирование узлового образования в размерах,
- настоятельное желание пациента в связи с онкологической настороженностью [35, 41, 45, 94, 111].

Не только показания, но и объем оперативного вмешательства при узловой форме зоба остается предметом споров. Существуют сторонники радикальных и органосохраняющих операций.

При проведении органосохраняющих операций исследователи указывают на необходимость сохранять часть ткани железы для предотвращения послеоперационного гипотиреоза, что позволит избежать приема тиреоидных препаратов [5, 6, 7].

Сторонники радикальных операций считают проведение органосохраняющих операций необоснованными, так как это увеличивает

риск возникновения рецидива заболевания до 25-40%, вероятности рака щитовидной железы [121, 138, 151].

Ряд авторов отмечают возникновение рецидива узлового нетоксического зоба в 5,8% случаев [50, 51]. В 68% случаев рецидив возник после первичного оперативного вмешательства, где объем операции не превышал резекции одной или обеих долей щитовидной железы; в 16% случаев рецидив выявлен после выполнения радикальных операций, но был связан в последующем с иной морфологической формой зоба, более грубой, чем первоначально [50, 51]. В течение 5 лет рецидив развился почти в 1,4 раза чаще в оперированной доле, чем в неоперированной [50, 51].

Для лечения больных с диффузным узловым зобом (ДУЗ) в качестве радикальных операций применяется два подхода к выбору объема операции. В качестве первого подхода используется субтотальная резекция щитовидной железы [5, 6, 77, 80, 121]. Оптимальный объем оставляемой ткани железы составляет 2-6 мл. При этом рецидив заболевания наступает у 10-30% больных в отдаленном периоде [5, 6, 7, 59, 60]. Данные результаты лечения считаются крайне неудовлетворительным. Однако, независимо от высокого процента рецидива заболевания, у многих пациентов наблюдаются эутиреоидные состояния. Таким образом, выполняемая операция эффективна с целью профилактики послеоперационного гипотиреоза, но для снижения риска рецидива необходимы четкие показания и строгий отбор пациентов.

Многие авторы считают необходимым выполнение всем пациентам тиреоидэктомии [20, 27, 116, 162, 170]. Выполнение данной операции исключает возможность рецидивирования заболевания, а гипотиреоз является неизбежным исходом. Недостаток данного подхода заключается в том, что в послеоперационном периоде, кроме гипотиреоза часто развиваются специфические осложнения, например, транзиторная

гипокальциемия после операции достигает 68% [165], а у 1-10% больных развивается стойкий гипопаратиреоз [127].

По наблюдениям некоторых авторов субтотальная резекция щитовидной железы не имеет преимуществ по сравнению с резекцией доли и гемитиреоидэктомии, поскольку не снижает частоту рецидива и приводит к гипофункции железы [19, 50]. По данным других авторов, гемитиреоидэктомия не может считаться органосохраняющей операцией, поскольку в тиреоидном остатке происходит аутоиммунное воспаление и фиброз с последующим развитием гипотиреоза, особенно у пожилых пациентов [5, 7].

Некоторые авторы для лечения узловых заболеваний щитовидной железы предлагают активные мини-инвазивные вмешательства под контролем ультразвукового исследования [10, 11, 157]. Применение чрескожной склеротерапии предполагает уменьшение количества оперативных вмешательств по поводу доброкачественных узловых образований щитовидной железы [11]. Целью данного вида лечения является одномоментное или постепенное разрушение ткани узла с минимальной травмой для пациентов. К данным видам вмешательств относятся чрескожное введение этанола в ткань узла, криодеструкция при помощи криоапликатора, диатермокоагуляция и деструкция узла с помощью лазера [11,157]. Отличительной особенностью данных методов является их малая травматичность за счет прицельной деструкции узлов и сохранение основной массы здоровой гормонопродуцирующей паренхимы щитовидной железы. Перед процедурой выполняется ультразвуковое исследование для определения локализации, размеров и структуры узлового образования щитовидной железы, затем - ТАБ с цитологическим исследованием. При получении заключения о доброкачественном характере узла принимается решение о проведении его деструкции.

Метод чрескожной склерозирующей терапии этанолом является наиболее распространенным. Введение препарата контролируется ультразвуковым исследованием. Основными достоинствами данного метода являются: возможность их проведения в амбулаторных условиях, малая вероятность осложнений, сохранность интактной тиреоидной ткани. В ряде случаев эти достоинства делают ЧСТЭ безопасной альтернативой хирургическому лечению доброкачественных очаговых образований щитовидной железы. Авторы предлагают склерозирующую терапию этанолом применять у пациентов пожилого возраста, как эффективный, щадящий метод лечения [11].

Таким образом, вопрос об определении выбора объема оперативного вмешательства у пациентов с патологией щитовидной железы до настоящего времени остается нерешенным.

1.2 Новые возможности в исследованиях щитовидной железы

В перечень обследования пациентов с предполагаемой патологией щитовидной железы включены стандартные методы: клинический анализ крови, анализ крови на гормоны щитовидной железы, УЗ исследование щитовидной железы, ТАБ.

В настоящее время «золотым стандартом» в диагностике заболеваний щитовидной железы является УЗИ исследование, которое позволяет определить анатомические данные (размер, объем), наличие узлов, их размеры [39]. УЗИ позволяет судить о характере патологического процесса в ткани железы, учитывая особенности структуры, эхогенной плотности исследуемой ткани. Авторы, занимающиеся патологией щитовидной железы, при УЗИ исследовании помимо стандартного описания рекомендуют у пациентов, которым предстоит оперативное лечение, уделять особое внимание зонам, представляющих интерес в плане формирования тиреоидного остатка [2]. Так как установлено, что у 28 % оперированных

пациентов в тиреоидном остатке выявляются мелкие резидуальные узлы, являющиеся причиной рецидива [2]. Авторы предлагают стандартный протокол дополнить тщательной характеристикой зон, из которых формируется тиреоидный остаток: верхние полюса и паратрахеальные зоны обеих долей. Это способствует выбору хирургами наименее скомпрометированной зоны щитовидной железы для формирования культи железы [2].

Одним из вариантов УЗИ исследования, позволяющий более точно определить характер изменений в ткани железы, является эластография. Метод эластографии основывается на оценке жесткости (эластичности) мягких тканей. Технология эластографии основана на особенностях эластичности исследуемой ткани. На ткань накладывается дополнительное давление датчиком и оценивается изменение частоты эхо сигнала. Неоднородные элементы ткани сокращаются по – разному, вследствие неодинаковой эластичности и отражаются на ткани различным цветом. Существует компрессионная и импульсно – волновая эластография. Компрессионная эластография проводится компрессией ультразвуковым датчиком, при этом оцениваются упругие свойства тканей, а информация о однородности «сжимаемости» тканей картируется цветовой шкалой. Импульсно – волновая эластография определяет скорость распространения сдвиговой волны, генерируемой ультразвуковым импульсом [24,133]. Уникальность метода состоит в том, что измерение скорости распространения сдвиговых волн позволяет оценить физическую твердость исследуемой ткани, что позволяет улучшить диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований. Определение характера ткани при данном методе исследования основан на различиях в консистенции: мягкие ткани деформируются более легко, чем жесткие. Изменения жесткости ткани проводится путем давления ультразвукового датчика. Жесткость ткани кодируется в цвета и налагается на серошкальное изображение. Используется

3 точечная шкала эластичности, каждая из которых отвечает различной степени жесткости. Более жесткая структура тканей отображается на экране синим цветом, более эластичная – оттенками зеленого и красного цветов. Также проводится количественная оценка эластограммы с вычислением коэффициента деформации тканей (КД) [24, 166].

У 80 пациентов (95%) диагноз «аденома или рак», поставленный на основании данных соноэластографии и цитологического исследования, подтвердился результатами гистологического исследования материалов, полученных при оперативном вмешательстве. Чувствительность соноэластографии при выявлении рака щитовидной железы составляет 95,3%, специфичность — 98,2%, диагностическая точность — 96% [24, 113].

До настоящего времени единственный информативный метод прямой морфологической диагностики, определяющий гистологическую структуру узла с высокой достоверностью на дооперационном этапе, - тонкоигольная пункционная биопсия [86, 87, 88].

Морфоцитологическое исследование позволяет с высокой степенью достоверности определить структуру изменений ткани щитовидной железы. Однако выполнение аспирационной биопсии ограничено количеством имеющегося материала, взятого при УЗ – исследовании, что не гарантирует отсутствие изменений в остальной ткани. Наиболее достоверным исследованием является гистологический анализ операционного материала. Однако это исследование проводится после оперативного вмешательства, а объем оперативного вмешательства определяется непосредственно во время операции на основании визуальных изменений.

Окончательное гистологическое исследование позволяет обнаружить рак щитовидной железы в 5-16% при наличии диагноза «фолликулярная опухоль» по данным ТАБ и в 21,3% диагностировать микрокарциному при резекциях щитовидной железы по поводу других заболеваний [133].

По данным литературы, чувствительность ТАБ составляет от 65 до 98% (в среднем 83%), а специфичность от 70 до 100% (в среднем 92%) [28, 36, 64, 87, 134].

Однако при всех несомненных достоинствах ТАБ щитовидной железы как метод имеет некоторые недостатки. Материал для исследования берется только из зоны укола, в 1-7% случаев фиксируются осложнения (кровоотечения, кровоизлияния, перфорация трахеи, инфицирование раны), возможно получение неинформативного материала из-за фиброза зоны пункции, маленького размера узла, труднодоступного его расположения. На основании данных ТАБ сложно отличить высокодифференцированный фолликулярный рак от аденомы, т.к. нет возможности оценить наличие или отсутствие инвазии капсулы или сосудов [87, 134].

Несмотря на это, ТАБ под УЗИ контролем имеет высокую диагностическую ценность и является «золотым стандартом» в диагностике заболеваний щитовидной железы [2, 36, 133].

Проведение скрининговых УЗИ щитовидной железы с последующей ТАБ при наличии факторов риска позволяет как избежать ненужных операций на щитовидной железе по поводу доброкачественных узлов малого размера, так и своевременно обнаружить злокачественные опухоли [87].

Некоторые авторы для формирования показаний для проведения морфологических исследований предлагают применять при УЗИ исследовании щитовидной железы систему TIRADS [3]. При оценке частоты ультразвуковых признаков и критериев по системе TIRADS были выделены следующие группы: TIRADS 1 (нормальная щитовидная железа), TIRADS 2 (доброкачественные изменения), TIRADS 3 (возможно доброкачественные изменения), TIRADS 4 (подозрительное на злокачественное изменение - 4a, 4b, 4c в зависимости от риска малигнизации), TIRADS 5 (вероятно злокачественное изменение), TIRADS 6 (злокачественная опухоль). При проведении УЗ исследования оценивалось состояние паренхимы, наличие

узлов и диффузных изменений, состояние окружающих тканей и органов, зон регионарного лимфоотока. В последующем пациентам были проведены ТАБ, их результаты сопоставлены с данными УЗИ. На основании данных исследований было выявлено, что большинство пациентов с TIRADS 2 не нуждаются в ТАБ; пациенты с TIRADS 3 нуждаются в обязательном цитологическом исследовании; пациенты с TIRADS 4 и TIRADS 5 являются потенциально опасными в плане выявления злокачественных изменений в ткани железы и нуждаются в периодическом проведении ТАБ [3].

В последнее время помимо гистологического исследования все более широкое применение находит ИГХ исследование.

Иммуногистохимический анализ (ИГХ) – является методом определения точной локализации клеточных или тканевых компонентов (антигенов) на основе связывания его с мечеными антителами. Впервые меченые антитела были получены и применены в диагностических целях Albertом Coonsом в 1941 г. Georges Кцhler и Сйсар Milstein провели работы по слиянию «короткоживущих» лимфоцитов, продуцирующих антитела, и постоянно растущих клеток плазмоцитомы, в результате которых были получены, теоретически «бессмертные», культивируемые клоны гибридных клеток, что позволило получать разнообразные моноклональные антитела в больших количествах. В 1990х был проведен эффективный поиск неактивных антигенов в тканях, которые были фиксированы формалином и заключены в парафин, при их нагреве в буферных растворах [9]). Это значительно расширило возможности метода и повысило его эффективность.

В последнее время ИГХ анализ нашел широкое применение в ежедневной диагностике заболеваний и перестал быть методом только научных исследований.

ИГХ исследования проводятся с помощью фиксированного 10% фосфатного забуференного формалина, залитых в парафин срезах. Для определения показателей использовали моноклональные антитела к белкам

p53 (клон DO-7), Ki67 (клон MIB-1), Тиреоидному Фактору Транскрипции TTF-1 (клон 8G7G3/1), тиреоглобулину (клон DAK-Tg6). Восстановление антигенных детерминант проводится методом нагревания при 95 градусах Цельсия в цитратном буфере на водяной бане в течение 20 минут. Используется высокочувствительная полимерная система детекции, меченная пероксидазой хрена. В качестве хромогена используется диаминобензидин (определение продукта реакции проводили на основании различных оттенков коричневого цвета в зависимости от концентрации антигена в исследуемой ткани, от светло - желтого до почти чёрного). Для визуализации морфологической структуры ткани срезы докрашиваются в течение 30 секунд гематоксилином Майера до слабой сине-фиолетовой окраски ядер клеток. В последующем готовые препараты изучаются при помощи микроскопа в проходящем свете. Диапазон увеличений составляет от 50 до 1000.

На сегодняшний день существует различные ИГХ методы, однако наиболее широко распространено в практической деятельности не прямое иммуноокрашивание с использованием биотинавидинового комплекса. Непрямой метод предполагает использование двух различных антител.

Первичные антитела вступают в реакцию с антигенами ткани. При этом, вторичные антитела, связанные с меткой, специфически взаимодействуют с первичными, являющихся для вторичных антител антигеном. Метод отличается высокой чувствительностью, по сравнению с прямым, так как с каждой молекулой первичных антител связывается несколько молекул вторичных антител, содержащих метку.

Биотин (витамин Н) — является соединением, стойким к действию высоких температур, не изменяется в кислой и щелочной среде, хорошо растворяется в воде и спирте, является коферментом во многих реакциях присоединения. Биотин легко вступает в стойкие соединения с различными белками, в том числе с ферментами и иммуноглобулинами.

Авидин: при его соединении с биотином образуется очень стойкий комплекс, разрушить который можно только при температурной обработке, т. к. авидин разрушается при нагревании. У авидина имеется 4 места связывания, к которым можно присоединить биотин или белки. Таким образом, комплекс биотинавидин является связующим элементом между антителами и ферментами. Для этого готовится комплекс, состоящий из фермента, связанного с биотином, и авидина [9].

В настоящее время ИГХ исследование занимает одно из первых мест в диагностических мероприятиях в исследовании щитовидной железы. Данное исследование направлено на оценку степени пролиферативной активности ткани щитовидной железы [27, 46].

Пролиферативная активность ткани щитовидной железы оценивается по экспрессии белка Ki67 (клон MIB-1), p53 (клон DO-7), Тиреоидному Фактору Транскрипции TTF-1 (клон 8G7G3/1), тиреоглобулину (клон DAK-Tg6).

Маркер пролиферативной активности Ki67 экспрессируется клетками, вступившими в клеточный цикл. Этот белок является общепризнанным показателем пролиферативной активности, определяемым с помощью ИГХ реакции. Он более чувствителен, чем митотический индекс, поскольку выявляет клетки в пре- и постсинтетической фазах. Он более специфичен, чем маркер PCNA, поскольку последний обладает большим периодом полураспада и долго сохраняется в уже вышедших из клеточного цикла клетках. Положительная реакция определяется по коричневому окрашиванию ядер, затем подсчитывался процент позитивных клеток в популяции [133, 156].

Белок p53 - проапоптотический белок, участвующий в регуляции запрограммированной гибели клеток (апоптозе). Данный белок экспрессируется в ядрах большинства нормальных клеток, при этом

определяется слабая степень экспрессии (желтоватое или бледно-коричневое окрашивание ядер) – обозначается как «дикий тип» гена. При наличии мутации гена, кодирующего белок p53, происходит нарушение функции белка, блокируется апоптоз, клетки становятся «бессмертными», что может служить основой для развития опухоли. Мутантный ген также обладает свойством гиперэкспрессии – обеспечивает производство большого количества белка [9].

Тиреоглобулин – является белковым продуктом фолликулярного эпителия щитовидной железы, который выявляется в цитоплазме фолликулярных клеток, в коллоиде фолликулов щитовидной железы. Позитивная реакция определяется по различным оттенкам коричневого окрашивания.

Тиреоидный фактор транскрипции ТТФ-1 – является белковым продуктом, который локализуется в ядрах клеток фолликулярного эпителия щитовидной железы, С-клетках щитовидной железы, альвеолярном эпителии и нейроэндокринных клетках лёгкого. Данный белок является индуктором транскрипции (экспрессии) групп генов, ответственен за дифференцировку вышеназванных клеточных типов, имеющих общее происхождение в эмбриогенезе. Положительная реакция определяется по коричневому окрашиванию ядер клеток [43].

Во всех случаях зоба наблюдается интенсивная экспрессия ТТФ-1 в фолликулярном эпителии.

Определение степени пролиферативной активности ткани щитовидной железы играет роль в выборе наиболее оптимального объема оперативного вмешательства [27, 46]. А.А. Калоевой (2015 г) проведены иммуногистохимические исследования по определению пролиферативной активности ткани щитовидной железы на секционном материале.

Результаты, полученные при иммуногистохимическом исследовании ткани щитовидной железы, позволили выделить 3 степени пролиферативной активности узловых образований:

I степень пролиферативной активности: характеризуется пролиферацией фолликулярного и парафолликулярного эпителия с формированием вторичных мелких фолликулов. Пролиферативные процессы отмечаются в 30-35 % фолликулах железы; индекс пролиферации Ki-67 - 15-20 %; экспрессия протеина P53 - 25-30 %.

II степень пролиферативной активности характеризуется пролиферацией фолликулярного и парафолликулярного эпителия с формированием обширных полей вторичных мелких фолликулов. Пролиферация выявляется в 50 % фолликулов железы; индекс пролиферации Ki-67 - 50-55 %.

III степень пролиферативной активности характеризуется пролиферацией фолликулярного и парафолликулярного эпителия, которые занимают 70-75 % фолликулов; индекс пролиферации Ki-67 составляет 70 %; экспрессия протеина P53 - 75-80 %. Первая степень зобной пролиферации не является фактором риска рецидива зоба после оперативного удаления одной доли (гемиструмэктомии) или резекции щитовидной железы. Вторая степень зобной пролиферации служит фактором риска рецидива зоба. Признаков возможной малигнизации при данной степени пролиферации не выявлено. Третья степень пролиферации служит достоверным признаком рецидива зоба и возможной малигнизации узлов-регенератов. Эту стадию рассматривают как предраковую и оценивают как дисплазию III степени (аденоматоз) [27, 46]. Наличие патологии щитовидной железы и проведенное оперативное лечение оказывает влияние на качество жизни пациентов. Болезни щитовидной железы в последнее время превращаются в распространенную эндокринологическую проблему. Для выбора наиболее успешного подхода к лечению заболеваний щитовидной железы, а также для оценки его эффективности эксперты ВОЗ предлагают изучать качество жизни, как

надежного и чувствительного критерия. Помимо оценки качества жизни необходимым считают определение психоэмоционального статуса пациентов. Все это позволяет осуществлять совершенствование подходов к диагностике, выявление ранних форм заболевания, повышение качества оказываемой помощи [79]. Ряд авторов провели оценку качества жизни пациентов с патологией щитовидной железы. Было выявлено незначительное снижение качества жизни пациентов за счет физического функционирования, сниженного до $75,5 \pm 2,9$, и ролевого функционирования. Значительное снижение качества жизни отмечается у пациентов с компрессионным синдромом: показатель физического функционирования снижен до $61,1 \pm 5,6$, показатель ролевого функционирования – до $58,7 \pm 6,5$, показатель физической боли составил – $60,4 \pm 5,1$ [82]. Другие авторы отмечают при исследовании качества жизни в послеоперационном периоде пациенты оценивают свое состояние как хорошее (68,6%), удовлетворительное (31,4%) [23]. Все авторы отмечают снижение качества жизни у пациентов, перенесших расширенные операции (струмэктомию, экстирпацию щитовидной железы). В сравнении со здоровой популяцией показателей качества жизни у респондентов по шкале физического функционирования снижены и повышены по шкале психологического благополучия, что объясняется адаптивными изменениями после операции и эмоциональным состоянием в момент опроса [23]. Ряд авторов отмечают взаимосвязь снижения качества жизни в зависимости от возраста пациентов и наличия у них возрастных изменений. В группе пациентов до 30 лет качество жизни приближается к качеству жизни здоровых пациентов, в возрасте от 31 до 49 лет показатели качества жизни снижаются как в физическом, так и в психологическом компоненте в среднем в 1,4 раза. В группе 50 -59 лет показатели снижены более, чем в 2 раза, в группе старше 60 лет результаты показателей качества жизни признаны неудовлетворительными во многих компонентах, что связано с наличием большого количества возрастных

изменений, снижающих функциональные резервы органов и систем, снижением физического и утратой должного социального функционирования [82]. Другие авторы отмечают снижение качества жизни пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от вида проведенного оперативного вмешательства. При анализе параметров качества жизни у пациентов после органосохраняющих операций и пациентов, перенесших тиреоидэктомию, в первой группе показатели психологического и физического благополучия выше, чем во второй [23]. Большой объем операции, послеоперационный гипотиреоз, пожизненная заместительная гормональная терапия значительно ухудшают качество жизни пациентов [23]. Другие авторы отмечают, что качество жизни пациентов зависит не от объема выполненного оперативного вмешательства, а от эффективности заместительной тиреоидной терапии. Установлено, что в 86 % случаев в послеоперационном периоде качество жизни связано с количественным выражением дозы принимаемых препаратов [50, 91]. Таким образом, высокая частота патологии щитовидной железы, отсутствие единой тактики в выборе оперативного метода лечения, неудовлетворительные результаты операций, отсутствие данных об оценке качества жизни пациентов после оперативного лечения определяет выбор темы настоящего исследования.

Глава 2

Материалы и методы исследований

2.1. Характеристика исследуемых групп пациентов

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, а также на базе хирургического отделения БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» г. Ижевска за период с 01.01.2013 по 31.12.2015 годы. В исследование были включены 110 пациентов с узловым и многоузловым зобом. Проведены обследование, оперативное лечение и анализ отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы со 2 степенью по ВОЗ (1994).

Дизайн исследования

Всего пациентов – 110. Основную группу составили 60 пациентов, которым в комплекс обследования были включены эластография и иммуногистохимическое исследование препаратов щитовидной железы, группу сравнения составили 50 пациентов, которым эластография и иммуногистохимическое исследование не проводилось. Оперативные вмешательства были выполнены 100 пациентам. Из исследования были исключены пациенты с токсическими зобами и с установленным раком щитовидной железы.



Рис. 1 Дизайн исследования.

Всего в исследовании приняло участие 110 пациентов, из них 98 (89%) женщин и 12 (11%) мужчин. В исследуемой группе 53 (88%) женщины и 7 (12%) мужчин, в группе сравнения 45 (90%) женщин и 5 (10%) мужчин. Возраст пациентов колеблется от 18 до 77 лет. В возрастной группе: пациенты молодого возраста (до 44 лет) составили 25 (22,5%) человек, среднего возраста (45 – 59 лет) – 35 (32%), пожилого возраста (60 – 74 года) –

45 (41%), старческого (старше 75 лет) – 5 (4,5%). Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту в группах.

	Основная группа				Группа сравнения			
	до 44 лет	45 -59 лет	60-74 лет	старше 75 лет	до 44 лет	45-59 лет	60-74 лет	старше 75 лет
Количество пациентов	13	18	27	2	12	17	18	3
%	22	30	45	3	24	34	36	6

Оперативные вмешательства были проведены 100 пациентам, из них 88 женщин и 12 мужчин.

Распределение пациентов по морфологическому типу изменений ткани щитовидной железы представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характер морфологических изменений в гистологическом материале

Выявленные изменения	Основная группа		группа сравнения	
	Абс.	%	Абс.	%
Коллоидный зоб:				
Узловой коллоидный зоб без признаков пролиферации	15	28	24	48
Узловой пролиферирующий зоб	12	25	6	12

Кистозно -узловой коллоидный зоб	11	20	11	22
Фолликулярная аденома	3	8	5	10
В-клеточная аденома	4	10	3	6
Эмбрионально-фетальная аденома	1	2	1	2
Фолликулярная карцинома	1	2	-	-
Папиллярная карцинома	3	5	-	-
Всего	50	100	50	100

2.2. Методы обследования пациентов

При обследовании пациентов выявляли жалобы, анамнез заболевания, его длительность, прием препаратов, наличие сопутствующей патологии. Оценивали объективный и локальный статусы до операции, состояние щитовидной железы и остаточной ткани при ультразвуковом исследовании, а также функция железы по уровню гормонов. Оценивали лабораторные показатели, для определения психоэмоционального состояния пациентов тестировали по шкале тревожности Спилберга в дооперационном и в раннем послеоперационном периоде; учитывали результаты гистологического исследования, результаты ИГХ исследования. При осмотре и пальпации оценивали степень увеличения щитовидной железы (визуальное), эластичность, смещаемость, наличие компрессионного синдрома.

С целью определения цитологического характера изменений в ткани железы использовали в дооперационном периоде аспирационную тонкоигольную пункционную биопсию под контролем УЗИ.

Уровень гормонов крови определялся с помощью иммунохемилюминесцентного анализа на аппарате «Immulite 2000» с

использованием набора реагентов «ТТГ-ИФА-БЕСТ». Кровь забиралась натошак из локтевой вены в утренние часы, центрифугировали при комнатной температуре для получения сыворотки.

Всем пациентам в дооперационном периоде проводили УЗИ щитовидной железы на ультразвуковом аппарате «Medison SA 900». (Япония) с секторальным датчиком с частотой 7,5 МГц. Осмотр проводили в положении лежа с запрокидыванием головы. Оценивали объем, эхогенность паренхимы щитовидной железы и тиреоидного остатка, определяли наличие или отсутствие узловых образований.

Эластография проводилась на аппарате Aixplorer фирмы Supersonic Imagine (Франция). Также проводится количественная оценка эластограммы с вычислением коэффициента деформации тканей (КД), скорости сдвиговой волны. Использовался линейный датчик L74M, 5–13 МГц. Метод включал наложение двух сонограмм: базового В-режима и «компрессионного» изображения, полученного вследствие давления на ткань ультразвукового луча. Выполнялось пятикратное измерение скорости сдвиговой волны ЩЖ в трех сегментах обеих долей (в верхнем, среднем и нижнем). Измерение осуществлялось аппаратом автоматически, путем наведения окна опроса на необходимую область. Система снабжена тремя широкополосными датчиками и выводила медицинские изображения на экран жидкокристаллического монитора. Количественным показателем эластографии является коэффициент деформации (КД), отражающий степень сжимаемости ткани в зоне интереса по отношению к референтной ткани. Информация представляется с помощью цветового картирования.

Изменения жесткости ткани проводилось путем давления ультразвукового датчика, использовалась 3 точечная шкала эластичности: более эластичная структура отображалась оттенками красно-желтого и зеленого цвета, более жесткая – интенсивно синим цветом. Коэффициент

жесткости при доброкачественных изменениях не превышает 4.0 кПа, скорость сдвиговой волны – не превышает 4,5 м/с.

Выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию щитовидной железы и/или тиреодного остатка, с помощью иглы для внутримышечных инъекций диаметром 0,7 - 0,8мм и шприца объемом 10 мл.

УЗИ, эластография и забор материала для ТАБ проводился на базе отделения функциональной диагностики БУЗ МЗ «1 РКБ МЗ УР» врачом высшей категории, кандидатом медицинских наук Загребинной Н.И.

2.3. Методы морфологического и ИГХ исследования

Цитологическое исследование щитовидной железы проводили путем изучения материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии перед операцией, проводили фиксацию препаратов по Май-Грюнвальду и окраску по Романовскому –Гимзе. При морфологическом исследовании оценивали критерии, позволяющие определить характер и степень повреждения ткани щитовидной железы, наличие признаков пролиферации. Цитологические исследования препаратов щитовидной железы, полученные при ТАБ были проведены врачом – цитологом высшей квалификационной категории отделения лабораторной диагностики БУЗ МЗ «1РКБ МЗ УР» Костыревой Е.Ю.

Препараты ткани щитовидной железы, полученной при оперативном лечении, фиксировали в формалине и проводили окраску срезов гематоксилином и эозином, изучение проводили с помощью световой микроскопии (микроскопы ЛОМО - СПб). Данные исследования были проведены на базе республиканского патологоанатомического бюро г. Ижевска. Данный этап работ выполнен гистологом высшей категории патологоанатомического бюро г. Ижевска Горшковой Е.В.

При макроскопическом описании препаратов щитовидной железы, полученных в результате оперативного вмешательства определяли:

- размер железы - при помощи линейки оценивали длину, ширину и

толщину долей;

- объем железы – рассчитывался по формуле, применяемой при УЗИ диагностике: $A \cdot B \cdot C \cdot 0,479$ (см³), где А – длина, В – ширина, С – толщина, 0,479 – коэффициент пересчета для эллипсоидной формы;
- характер неоднородности ткани железы, наличие одиночных или множественных узлов, их количество и величина;
- четкость капсулы железы;
- наличие гиперпластического процесса – воспаления, опухолей.

При гистологическом исследовании узловых зобов определяли:

- 1) количество узлов;
- 2) степень пролиферативной активности ткани железы;
- 3) наличие регрессивных процессов в узлах;
- 4) функциональную активность эпителия железы;
- 5) фоновое состояние ткани железы;
- 6) наличие, степень выраженности лимфоцитарной инфильтрации.

При описании микроскопических препаратов придерживались единого принципа описания, что позволяло при сравнительных исследованиях прибегнуть к однотипной статистической обработке показателей.

Иммуногистохимическое исследование операционного материала проводилось на базе БУЗ МЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ УР» врачом высшей категории, кандидатом медицинских наук Сухановым С.А. Распределение пациентов по степени пролиферативной активности ткани щитовидной железы проводили на основании исследований А.А. Калоевой (2015 г), которой были выделены 3 степени пролиферативной активности.

При I степени пролиферации определяется:

- пролиферация фолликулярного и парафолликулярного эпителия наблюдаются в 49 % фолликулах железы;
- пролиферация Ki-67 составляет до 49 %;

- экспрессия протеина P53 составляет до 49 %.

При II степени пролиферации определяется:

- пролиферация фолликулярного и парафолликулярного эпителия выявляется в 50 - 70% фолликулов железы;
- индекс пролиферации Ki-67 составляет 50-70 %;
- Экспрессия протеина P53 составляет 50 -70 %.

При III степени пролиферации определяется:

- пролиферация фолликулярного и парафолликулярного эпителия выявляется в 70-75 % фолликулов;
- индекс пролиферации Ki-67 составляет более 70 %;
- экспрессия протеина P53 составляет более 70 %.

При наличии первой степени пролиферации ткани щитовидной железы риск рецидива зоба после оперативного лечения отсутствует, наиболее оптимальным объемом операции при данной степени пролиферации является удаление одной доли (гемитиреоидэктомии) или резекция щитовидной железы.

Вторая степень пролиферации ткани железы является фактором риска развития рецидива зоба, признаков малигнизации при этой степени не выявлено.

Третья степень пролиферации рассматривается как достоверный признак вероятности рецидива зоба и возможной малигнизации узлов. Эта стадия рассматривается как предраковая и оценивается как дисплазия III степени (аденоматоз).

Для лечения заболеваний щитовидной железы в хирургическом отделении 1РКБ применяли радикальные и органосохраняющие операции. Пациентам были проведены оперативные вмешательства в объеме резекции щитовидной железы, гемитиреоидэктомии, субтотальной резекции щитовидной железы, тиреоидэктомии.

Органосохраняющие операции проводились, как правило, при небольших размерах зоба, при выявлении одиночного узла щитовидной железы, увеличение железы с одной стороны, при наличии интраоперационно визуально неизменной ткани, достаточной для формирования культи. Радикальные операции проводились при значительном увеличении щитовидной железы, при множественных узлах, при отсутствии визуально неизменной ткани для формирования культи. Радикальные операции выполнены 48 пациентам, органосохраняющие операции – 52 пациентам.

Для статистической обработки полученных данных использовали компьютерные программы Statistica 8,0, Microsoft Excel, BIOSTAT. Достоверность различий определяли по критериям Стьюдента. Статистически достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Для оценки разброса данных вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для определения корреляционных связей между УЗИ признаками и возможностью злокачественности поражения ткани щитовидной железы был вычислен коэффициент Спирмена, при значении коэффициента до 0,3 предусматривает низкую вероятность связи между данными значениями, при значении от 0,4 до 0,7 – средняя вероятность связи, при коэффициенте более 0,7 предусматривается высокая корреляционная связь между явлениями.

Коэффициент корреляции учитывает эмпирические значения и значимость данного значения. Эмпирические значения представлены коэффициентом корреляции, определяют тесноту связи между значениями. Второй показатель определяет значимость данной корреляции. Если значимость меньше 0,05 – корреляция значима, если больше 0,05 – корреляция не значима.

Лечение проводили на основе информированного добровольного согласия больного согласно п.4.6.1. приказа №163 (ОСТ 91500.14.0001 –

2002) МЗ РФ, включая проведение фото и видеосъемки, соблюдая при этом конфиденциальность и существующие нормы этики и деонтологии.

Глава 3. Особенности распространения заболеваний щитовидной железы в Удмуртской Республике, анализ сопутствующей патологии у пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы

3.1 Распространенность узловой патологии щитовидной железы в Удмуртской Республике

В Удмуртской Республике основная помощь пациентам с заболеваниями щитовидной железы оказывается в Республиканском эндокринологическом центре на базе БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР», в эндокринологическом отделении 1 РКБ, оперативное лечение проводится в хирургических стационарах многопрофильных лечебных учреждений г. Ижевска. Основная хирургическая помощь пациентам с заболеваниями щитовидной железы оказывается в хирургическом отделении БУЗ МЗ «1 РКБ МЗ УР». Более 80% пациентов, поступающих на оперативное лечение в хирургическое отделение 1 РКБ, составляют жители районов республики. Общая заболеваемость патологией щитовидной железы в УР растет с каждым годом. Так, в 2014 году в УР общая заболеваемость патологией щитовидной железы составляла 1395 пациентов на 100 тыс. населения, а в 2015 уже 1433, из них первичная заболеваемость в 2014 году составила 99 пациентов (на 100 тыс. населения), а в 2015 году уже 149 пациентов. Количество оперативных вмешательств пациентам с заболеваниями щитовидной железы, выполненных в хирургическом отделении 1 РКБ с 2005 г. по 2015 г, показано на рисунке 2.



Рис 2. Число оперированных пациентов с заболеваниями щитовидной железы в 1 РКБ г. Ижевска 2005 – 2015 г.г.

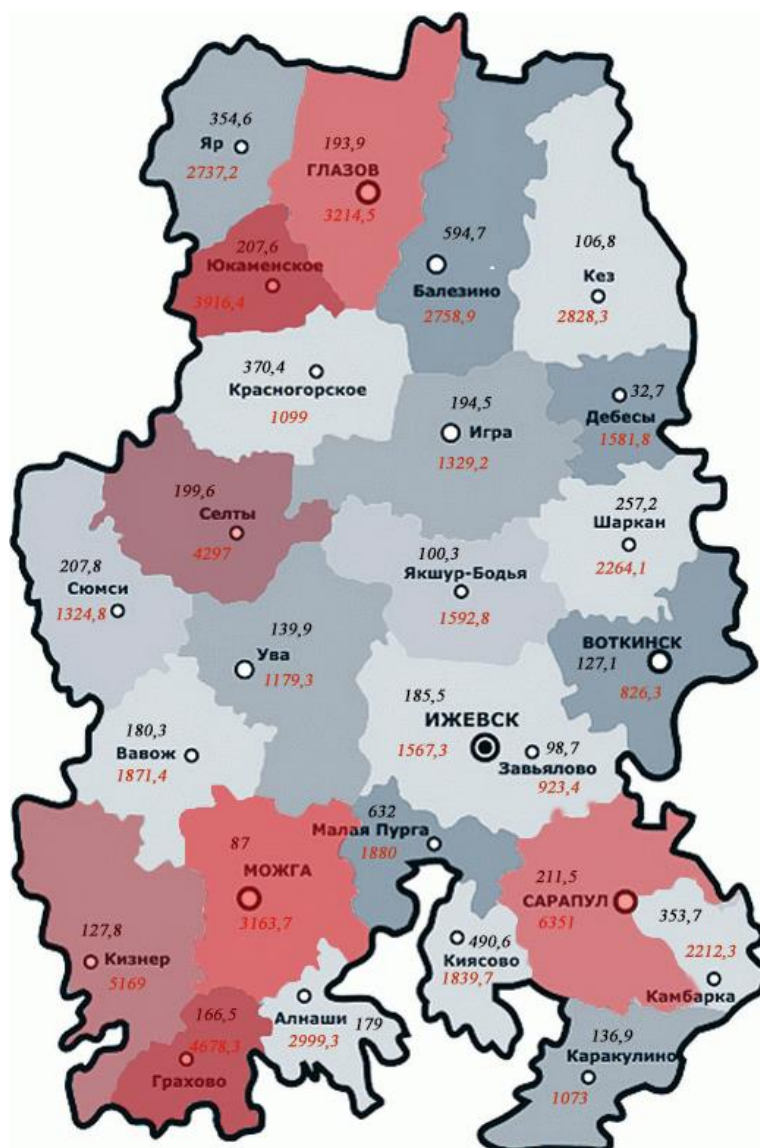
Несмотря на рост заболеваемости узловыми формами патологии щитовидной железы, число оперативных вмешательств при доброкачественных формах снизилось, по сравнению с 2005 -2008 гг, что было связано с ограничением показаний к оперативному лечению, и в течение 7 лет остается приблизительно на одном уровне.

В исследование были включены 100 пациентов, оперированных в клинике: из них 88 женщин и 12 мужчин. В исследуемой группе 43 женщины и 7 мужчин, в группе сравнения 45 женщин и 5 мужчин. Возраст пациентов колеблется от 18 до 77 лет. Пациенты пожилого и старческого возраста составили 50 человек, что говорит об увеличении количества пациентов по сравнению с данными В.А. Грачевой (2009 г), которые составляли 21%. 10 пациентов основной группы были направлены на динамическое наблюдение без оперативного лечения. При всех видах патологии щитовидной железы преобладали женщины, хотя в последние 7 лет отмечается рост заболеваемости узловых форм у мужчин. В сравнении с данными В.А.

Грачевой (2009 г) количество мужчин с узловыми формами зоба увеличилось с 6 % до 12%.

Административно – территориальное деление Удмуртской Республики определяется конституцией Удмуртской Республики. В настоящее время в республике – 5 городов республиканского подчинения и 25 муниципальных районов (рис.3). Исходя из этого, было рассчитано количество пациентов с заболеваниями щитовидной железы, оперированных в хирургическом отделении БУЗ МЗ «1 РКБ МЗ УР» в период с 2013 по 2015 г.г., входящих в основную группу и группу сравнения.

Рис.3. Районы Удмуртской республики



По данным Республиканского медицинского информационно – аналитического центра общая и первичная заболеваемость патологией щитовидной железы по районам республики представлена в таблицах № 3, 4.

Таблица № 3. Общая заболеваемость узловыми формами патологии щитовидной железы среди взрослого населения (на 100 тыс. населения).

Города и районы	2014 год	2015 год
г. Ижевск	1185,2	1567,3
г. Сарапул	3151,5	2847,8
г. Воткинск	1468,7	1460,0
г. Глазов	1903,7	1752,9
Всего по городам	1497,9	1710,0
Алнашский	2377,7	2999,3
Балезинский	1932,8	2758,9
Вавожский	1920,4	1871,4
Воткинский	794,1	826,3
Глазовский	1026,4	3214,5
Граховский	1754,6	4678,3
Дебесский	2116,7	1581,8
Завьяловский	845,8	923,4
Игринский	1226,4	1329,2
Камбарский	1713,3	2212,3
Каракулинский	911,7	1073,0
Кезский	2180,8	2828,3
Кизнерский	5090,1	5169,0
Киясовский	1748,7	1839,7
Красногорский	1026,9	1099,0
М.-Пургинский	2156,3	1880,0
Можгинский	2585,4	3163,7
Сарапульский	4072,8	6351,0
Селтинский	6941,8	4297,0
Сюмсинский	1099,7	1324,8
Увинский	1095,9	1179,3
Шарканский	5105,3	2264,1
Юкаменский	2936,0	3916,4

Як.-Бодьинский	1412,9	1592,8
Ярский	2259,9	2737,2
Всего по районам	2059,9	2371,8
Удмуртия	1834,9	2094,8
Приволжский ФО	3117,0	н.с.
Российская Федерация	3066,3	н.с.

Таблица № 4. Первичная заболеваемость узловыми формами патологии щитовидной железы среди взрослого населения по районам республики (на 100 тыс. населения).

Города и районы	2014 год	2015 год
г. Ижевск	130,5	185,5
г. Сарапул	158,1	210,8
г. Воткинск	204,1	222,0
г. Глазов	118,0	203,1
Всего по городам	114,9	193,8
Алнашский	141,1	179,0
Балезинский	182,7	594,7
Вавожский	67,6	180,3
Воткинский	84,2	127,1
Глазовский	135,4	193,9
Граховский	191,6	166,5
Дебесский	42,8	32,7
Завьяловский	191,4	98,7
Игринский	129,9	194,5
Камбарский	461,8	353,7
Каракулинский	33,3	136,9
Кезский	49,0	106,8
Кизнерский	194,3	127,8
Киясовский	420,9	490,6
Красногорский	361,3	370,4
М.-Пургинский	488,1	632,0
Можгинский	245,9	87,0
Сарапульский	845,1	211,5
Селтинский	189,6	199,6

Сюмсинский	80,7	207,8
Увинский	10,4	139,9
Шарканский	656,8	257,2
Юкаменский	135,3	207,6
Як.-Бодьинский	93,4	100,3
Ярский	88,6	354,6
Всего по районам	312,1	349,5
Удмуртия	209,0	258,9
Приволжский ФО	704,0	н.с.
Российская Федерация	601,0	н.с.



Рис.4. Распределение первичной заболеваемости узловыми формами зоба по районам Удмуртской республики.

Общая и первичная заболеваемость в районах республики растет с каждым годом и остается достаточно на высоком уровне. Наибольшая заболеваемость наблюдается в Селгинском, Кизнерском, Сарапульском районах, чуть меньше в Камбарском, Можгинском, Ярском, Юкаменском районах. В районах, где заболеваемость наиболее высока располагаются производства с вредными условиями труда (завод по уничтожению химического оружия в Кизнере; Кирово – Чепецкий механический завод в Глазове; Сарапульский электрогенераторный завод, завод по производству конденсаторов; Граховский и Селгинский районы – это районы, занимающиеся сельско – хозяйственной деятельностью). Наблюдается ежегодный прирост первичной заболеваемости.

Распределение пациентов, оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы, в хирургическом отделении 1 РКБ с 2014 г по 2017 год показано в таблице № 5.

Таблица 5. Распределение пациентов, оперированных с узловыми заболеваниями щитовидной железы по районам республики.

Район	Основная группа		Группа сравнения	
	Абс.	%	Абс.	%
Алнашский	1	2	1	2
Балезинский	4	8	1	2
Вавожский	1	2	2	4
Воткинский	4	8	1	2
Глазовский	4	8	8	16
Граховский	1	2	1	2

Дебесский	1	2	1	2
Завьяловский	1	2	2	4
Игринский	1	2	3	6
Камбарский	2	4	1	2
Каракулинский	1	2	1	2
Кезский	1	2	2	4
Кизнерский	2	4	5	10
Киясовский	1	2	1	2
Красногорский	1	2	1	2
М.- Пургинский	1	2	2	4
Можгинский	3	6	2	4
Сарапульский	7	14	4	8
Селтинский	1	2	1	2
Сюмсинский	1	2	1	2
Увинский	1	2	1	2
Шарканский	1	2	1	2
Юкаменский	1	2	1	2
Як.-Бодьинский	1	2	1	2
Ярский	1	2	1	2
Ижевск	5	10	4	8
Другие регионы	1	2	-	-

Всего	50	100	50	100
-------	----	-----	----	-----

Наибольшее количество пациентов, оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы, проживают в г. Ижевске (9 пациентов), Глазовском (12 пациентов), Сарапульском районах (13 пациентов), Воткинском районе (5 пациентов), Кизнерском (7 пациентов), Бalezинском районах (5 пациентов), Можгинском (5 пациентов).

Таким образом, при анализе структуры патологии щитовидной железы в Удмуртской республике обнаружено увеличение заболеваемости среди мужского населения, по сравнению с данными В.А. Грачевой (2009г) количество мужчин увеличилось с 10% до 20 %; увеличивается количество пациентов пожилого и старческого возраста, они составляют наибольшее число пациентов – 50 человек (45 %). Прирост первичной заболеваемости патологией щитовидной железы в Удмуртском регионе в среднем составляет 50 случаев в год. Наибольшая заболеваемость патологией щитовидной железы зарегистрирована в Сарапульском, Кизнерском, Шарканском, Селтинском районах. Наибольшее число пациентов, оперированных по поводу узловых образований щитовидной железы, проживают в Глазовском, Сарапульском, Кизнерском, Воткинском, Можгинском районах.

Рост заболеваемости узловой патологией щитовидной железы у пациентов пожилого и старческого возраста связан с увеличением продолжительности жизни населения и высокой степенью обследованности. Распространение УЗИ диагностики и высокая точность аппаратуры позволяет выявлять мелкие узловые образования в щитовидной железе у пациентов всех возрастных групп.

В связи с увеличением среди оперированных количества пациентов пожилого и старческого возраста нами была определена коморбидная патология и ее влияние на проведение оперативного лечения.

4.2. Анализ сопутствующей патологии у пациентов с заболеваниями щитовидной железы

Рост заболеваемости узловой патологией щитовидной железы у пациентов пожилого и старческого возраста связан с увеличением продолжительности жизни населения и высоким уровнем диагностики. В связи со значимым числом пациентов пожилого и старческого возраста были изучена коморбидная патология и ее влияние на выбор лечения.

В результате обследования пациентов, госпитализированных в хирургическое отделение БУЗ МЗ «1 РКБ МЗ УР» г. Ижевска с заболеваниями щитовидной железы, была выявлена разнообразная сопутствующая патология. Часто наблюдались: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, хроническая ишемическая недостаточность, доброкачественные новообразования матки, варикозная болезнь нижних конечностей. Сопутствующая патология наблюдалась у 88 пациентов, что составило 80% (46 пациентов (52%) - из основной группы, 42 (48%) – из группы сравнения). Пациенты пожилого и старческого возраста составили 50 человек (45%): 29 из основной группы (58%), 21 из группы сравнения (42%). У пациентов пожилого и старческого возраста сопутствующая патология была выявлена в 100 % случаев, представлена заболеваниями сердечно – сосудистой системы. Изолированные сопутствующие заболевания были выявлены у 32 человек (18 человек из основной группы, 14 - из группы сравнения), сочетанная у 56 человек (34 пациентов из основной группы, 22 – из группы сравнения), 61% и 39% соответственно.

Частота встречаемости сопутствующей патологии представлена в таблице 6.

Таблица 6. Сопутствующие заболевания у пациентов с узловым зобом

Заболевания	Основная группа		Группа сравнения	
	Абс.	%	Абс.	%
Гипертоническая болезнь.	48	41	36	31
ИБС. Нарушения ритма сердца.	26	22	18	15
Дисгормональные заболевания матки.	12	10	21	18
Хронический трахеобронхит.	14	12	14	12
Дисгормональные заболевания молочной железы.	11	9	16	13
Желчекаменная болезнь.	21	18	24	21
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.	5	4	3	2,5
Хр. гепатит.	14	12	0	0
Атопический дерматит с явлениями полиаллергии.	18	15	17	14,5
Сахарный диабет 2 типа.	14	12	10	8,5
Хронический пиелонефрит.	8	7	4	3,5
Хронические заболевания вен нижних конечностей.	16	14	4	3,5
Грыжи передней брюшной стенки	9	8	3	2,5
Неспецифический язвенный колит.	2	2	1	0,8

Мочекаменная болезнь.	8	7	1	0,8
Аденомы паращитовидный желез.	3	2,5	1	0,8

Представленная таблица свидетельствует о наличии множества коморбидных состояний, сопровождающих патологию щитовидной железы. В единичных случаях встречались бронхиальная астма, бескаменный холецистит, гемангиома печени.

У части пациентов среднего и большинства пациентов пожилого и старческого возраста наблюдалось сочетание нескольких патологий, от 2 до 6. Частота встречаемости коморбидной патологии показана в таблице № 7.

Таблица 7. Количество сопутствующих патологий у пациентов в группах.

Количество сопутствующих патологий	Основная группа (n = 60)		Группа сравнения (n = 50)	
	Абс.	%	Абс.	%
6	3	6	-	-
5	4	7	-	-
4	9	16	4	7
3	12	22	8	14
2	15	27	28	50
1	12	22	16	29

Наиболее часто встречаемым сочетанием являлись гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хронические заболевания сосудов нижних конечностей, желчекаменная болезнь. Большая распространенность сопутствующих заболеваний в основной группе объясняется тем, что в этой группе большее количество пациентов пожилого и старческого возраста.

Для оценки степени коморбидности вычисляли индексы Чарльсона.

Средние значения результатов вычисления приведены в таблице 8.

Таблица 8. Средние значения индексов Чарльсона в группах.

Индекс	Основная группа	Группа сравнения	p
Чарльсона	4,91 ± 0,82	4,11 ± 0,32	0,05

Наличие сопутствующих заболеваний оказалось одинаково распространено в обеих группах.

Анализ коморбидного фона пациентов необходим для оценки состояния пациентов в предоперационном периоде, анестезиологического и операционного риска, имеет значение для планирования ведения послеоперационного периода.

Первое место среди сопутствующих заболеваний у пациентов с патологией щитовидной железы занимают заболевания сердечно – сосудистой системы. Данное состояние (включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца или их сочетание) было выявлено у 84 пациентов (75,5%) пациентов обеих групп (48 – из основной группы, 36 – из группы сравнения).

Также патология щитовидной железы часто ассоциируется с заболеваниями легких, сахарным диабетом, заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Высокая распространенность коморбидной патологии связана со «старением» населения и высокой степенью обследованности пациентов. Широкое распространение и развитие ультразвуковых методов исследований позволяет выявлять заболевания щитовидной железы у всех возрастных групп населения, но наибольшее их число у пациентов старшего и старческого возраста, у которых индекс коморбидности высок.

Высокие индексы коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста требуют дополнительной разработки показаний и противопоказаний для оперативного лечения.

3.3 Анализ индекса коморбидности в послеоперационном периоде у пациентов с исходным эутиреозом и гипотиреозом.

У 50% пациентов мы проанализировали изменения индекса коморбидности в до и послеоперационном периоде с учетом исходного гипо- и эутиреоидного состояния гормонального статуса. Соматические заболевания в группах наблюдения встречались часто и имели значимую динамику по десятилетиям возраста в диапазоне 30-81 года. Мы дополнили спектр нозологий, включенных в индекс коморбидности. В модифицированный индекс коморбидности были включены хроническая сердечная недостаточность, хроническая ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия. В группу «Патологии системы дыхания» включены хронические обструктивные и необструктивные заболевания легких. Группа заболеваний желудочно-кишечного тракта расширена за счет включения в нее, наряду с язвенной болезнью и поражением печени, таких нозологий как хронический гастродуоденит, панкреатит, холецистит и желчнокаменной болезни. В группу «Нефроурологические болезни» включен хронический уретрит, простатит, мочекаменная болезнь. Спектр соматической патологии представлен в таблице 9.

Медиана показателя при ДУЗ с эутиреозом составила 2,87 соматических заболевания на человека, при гипотиреозе – 4,01.

Таблица 9. Системность патологических процессов обследованных пациентов

Нозологии	Группы							
	1-я группа Эутиреоз (n=50)				2-я группа Гипотиреоз (n=40)			
	До операции (n=30)		Через год после операции (n=20)		До операции (n=20)		Через год после операции (n=20)	
	п(чел)	(%)	п(чел)	(%)	п(чел)	(%)	п(чел)	(%)
Дыхательная система.								
Всего:	2	5,7%	4	20%	6	30%	6	30%
ХОБЛ	1		2		2		2	
ХНБ	1		2		4		4	
Пищеварительная система:								
Всего:	14	40,0%	20	100,0 %	9	45,0%	12	60,0%
Хр.гастрит, гастродуоденит	6		7		5		5	
Энтериты, колиты, СРК	2		2		0		0	
Язвенная болезнь	1		1		0		0	
Холецистит,	2		3		1		1	
ЖКБ, ПХЭС	1		3		1		3	
Хр. панкреатит	0		1		0		1	
Хр. гепатит,	2		2		1		1	
Стеатогепатоз,	0		1		1		1	
Мочевыделительная система.								
Всего:	3	8,5%	8	40 %	7	35 %	8	40 %
Хронический пиелонефрит	1		5		2		3	
Мочекаменная болезнь	0		1		2		2	
Хр. простатит, аденома	2		2		3		3	

простаты								
Эндокринная система.								
СД2	1	2,8%	3	15,0%	3	15,0%	5	25,0%
Опорно-двигательный аппарат:	10	31,25	17	85 %	18	90 %	18	90 %
Артриты и артрозы	1	2,8%	3	15,0%	5	25 %	5	25,0%
Остеохондроз	9	25,7%	14	70%	13	65,0%	13	65,0%
Патология сердечно-сосудистой системы:								
Всего:								
ИБС	13	37 %	19	95,0%	17	85,0%	18	90,0%
АГ	5		9		5		5	
Хроническая венозная недостаточность	8		10		12		13	
	6	17 %	8	40,0%	6	30,0%	8	40,0%
Итого	49		79		66		75	
На одного больного	1,4		3,95		3,3		3,75	

При гипотиреозе патология системы дыхания встречалась в 3 раза чаще, но в послеоперационный период не имела динамики в отличие от 1-й группы, где показатель возрос в 2 раза. Патология системы пищеварения чаще встречалась у пациентов с эутиреозом, в послеоперационном периоде возросла у пациентов обеих групп. При гипотиреозе чаще регистрировалась патология сердечно – сосудистой системы, но в послеоперационном периоде она не имела тенденции к росту, в отличие от пациентов с эутиреозом. В послеоперационный период у больных с исходным эутиреозом патология возроста на 58%, в то время как при гипотиреозе частота ее регистрации

увеличилась на 15,0%. При анализе патологии эндокринной системы выявлена более высокая частота сахарного диабета при исходном гипотиреозе, при этом у эутиреоидных пациентов выявление сахарного диабета 2 типа возросло в 5 раз, а при исходном гипотиреозе в 1,5 раза. Патология опорно-двигательного аппарата встречалась чаще при исходном гипотиреозе. В послеоперационный период при эутиреозе она возрасла в 1,7 раз и не имела динамики у лиц с гипотиреозом.

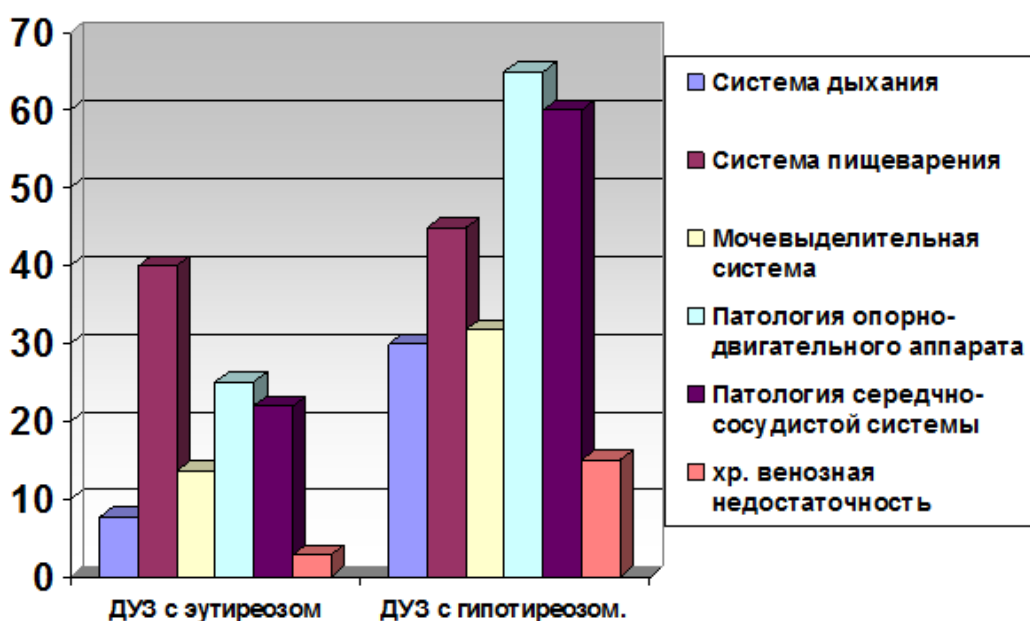


Рис.5. Частота сопутствующей патологии у больных ДУЗ с эутиреозом и гипотиреозом.

Все нозологии, анализируемые в исследовании, у лиц с исходным гипотиреозом регистрировались достоверно чаще и имели низкую корреляцию с продолжительностью периода регистрации сниженной функции щитовидной железы, т.к. относительно точное начало гипотиреоза выявлено у только 4 пациентов, которым по производственной необходимости ежегодно проводилась оценка уровня тиреоидных гормонов.

В структуре сопутствующей патологии при исходном гипотиреозе преобладала патология опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы.

Частота и степень коморбидности в послеоперационный период была выше при исходном эутиреоидном состоянии пациентов (рис.6, 7).

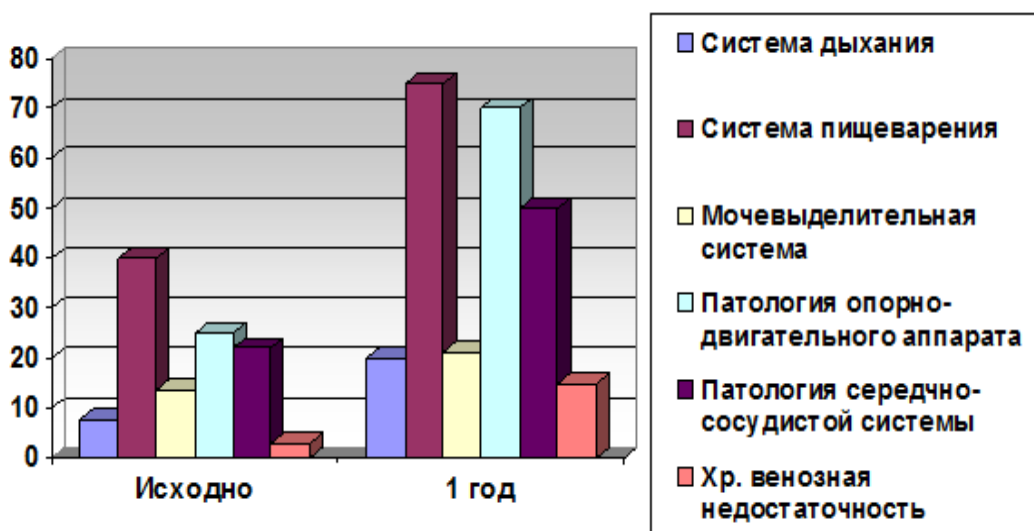


Рис. 6. Динамика сопутствующей патологии в послеоперационный период у больных с эутиреозом.

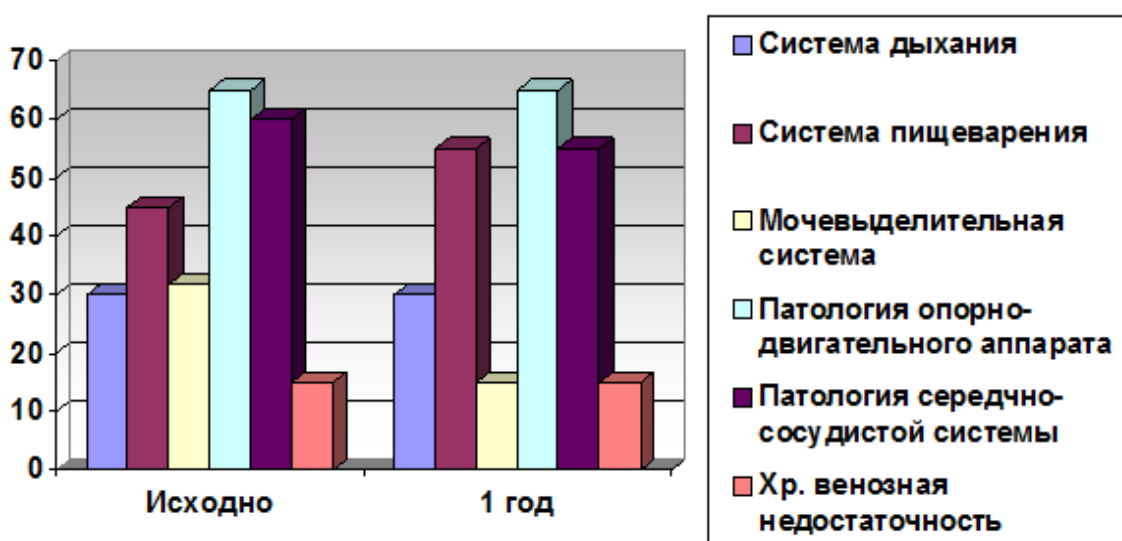


Рис. 7. Динамика сопутствующей патологии в послеоперационном периоде у больных с исходным гипотиреозом.

Анализ индекса коморбидности в до и послеоперационном периоде у пациентов с исходным гипо- и эутиреозом показал увеличение количества сопутствующей патологии у пациентов с исходным эутиреозом в послеоперационном периоде в 2 раза и более, тогда как у пациентов с исходным гипотиреозом индекс коморбидности оставался на прежнем уровне. Полученные результаты объясняем механизмами длительной адаптации пациентов к гипотиреоидному состоянию, проведенное оперативное вмешательство и снижение уровня гормонов щитовидной железы у пациентов с исходным гипотиреозом не явилось стрессовым и не повлияло на резистентность организма в условиях гормональной недостаточности. Тогда как у пациентов с исходным эутиреозом, гормональный дефицит в послеоперационном периоде оказал значительное влияние, характеризующееся усугублением имеющихся коморбидных состояний и способствовал развитию новых сопутствующих заболеваний.

Учитывая, увеличение количества пациентов пожилого и старческого возраста с узловыми заболеваниями щитовидной железы необходим дифференцированный подход для определения показаний и противопоказаний к хирургическому лечению, выбору объема оперативного вмешательства с учетом индекса коморбидности.

Глава 4. Ультразвуковая и морфологическая характеристика заболеваний щитовидной железы. Возможности иммуногистохимического исследования для оценки пролиферативной активности ткани щитовидной железы.

4.1 Эластография в комплексном ультразвуковом исследовании щитовидной железы

Всем пациентам в дооперационном периоде было проведено УЗ - исследование щитовидной железы. Были выявлены следующие изменения ткани щитовидной железы: одиночные узлы щитовидной железы, диффузно - узловые образования, кистозно – узловые образования, аденомы щитовидной железы.

Распределение пациентов с изменениями щитовидной железы по данным УЗИ показано на рисунке 8.

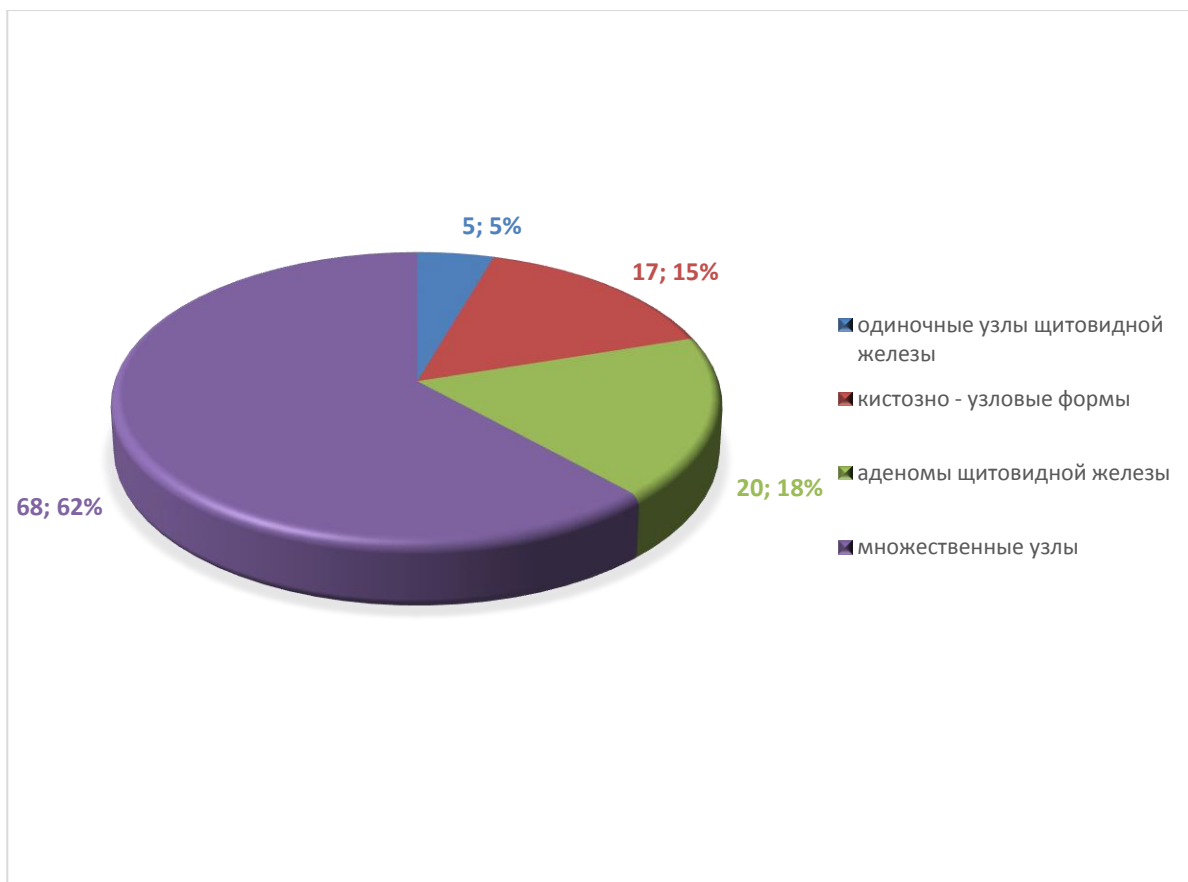


Рис. 8. Распределение пациентов с изменениями щитовидной железы (по данным УЗИ).

Наибольшее число составили пациенты с множественными узлами щитовидной железы – 68 (62 %).

Пациентам основной группы стандартное УЗИ -исследование было дополнено проведением эластографии с определением коэффициента жесткости, скорости сдвиговой волны. Определение доброкачественности изменений щитовидной железы устанавливалось на основании окрашивания узловых образований по отношению к окружающей ткани железы, измерением коэффициента жесткости и скорости сдвиговой волны. Выявленные изменения позволили выделить 3 типа эластограмм.

При первом типе эластограммы образование окрашено в красно-желтый цвет, как и окружающая паренхима щитовидной железы. При измерении плотность исследуемого образования не превышала 1,0 кПа, скорость сдвиговой волны не превышала $2,0 \pm 0,4$ м/с. Эти данные свидетельствуют о доброкачественности изменений щитовидной железы.

При втором типе эластограммы образование имело мозаичную структуру с преобладанием участков зеленого или голубого цвета с коэффициентом жесткости 1 -4 кПа, скорость сдвиговой волны составила от 2,5 до 4,5 м/с. что говорит о сомнительном результате и требует дополнительного обследования.

При третьем типе эластограммы образования имеет мозаичную структуру с участками интенсивно синего цвета, с коэффициентом жесткости более 4 кПа, скорость сдвиговой волны превышала 4,5 м/с. Эти данные свидетельствуют о высокой вероятности злокачественности изменений в ткани щитовидной железы.

Виды эластограмм показаны на рисунках 9, 10, 11,12.

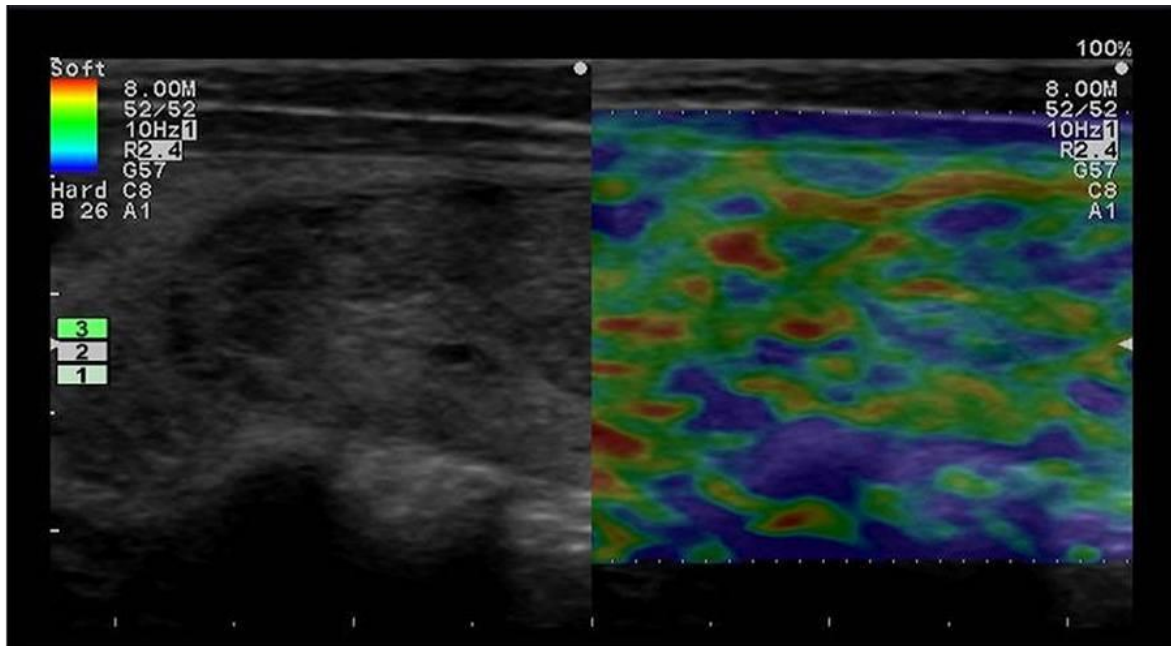


Рис.9. Узловой зоб. УЗИ органов шеи, режим серой шкалы: продольное сканирование и СЭГ. В левой доле гипоэхогенный узел. На СЭГ интенсивное окрашивание, цветовой паттерн желтого цвета, коэффициент жесткости 1,0 кПа

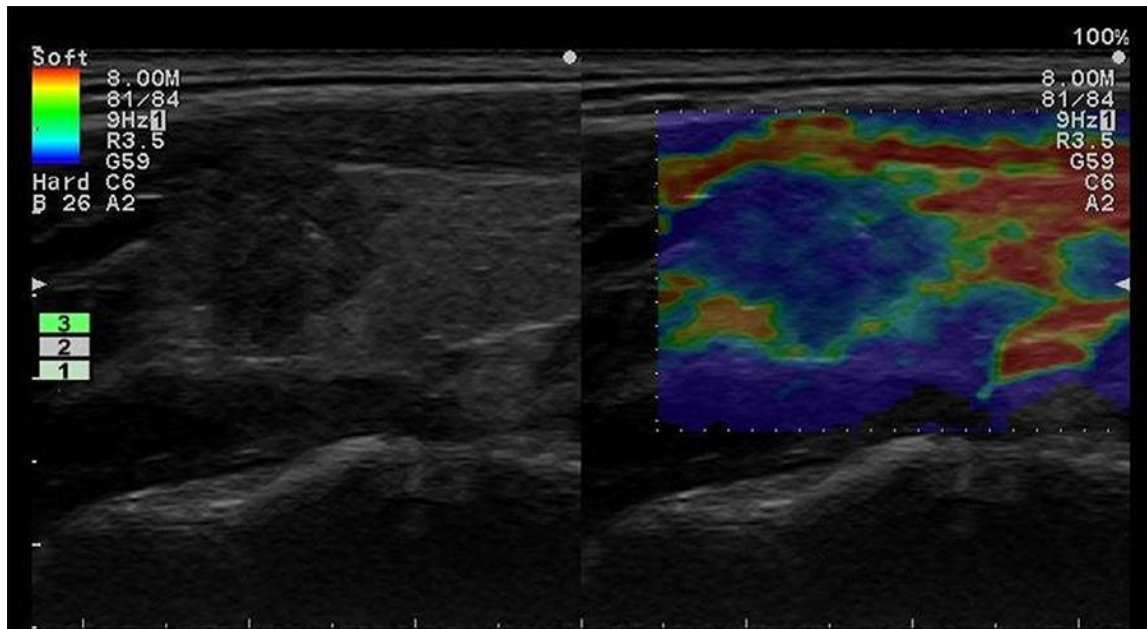


Рис. 10. Узловой зоб. УЗИ органов шеи, режим серой шкалы: продольное сканирование и СЭГ. В правой доле гипоэхогенный узел с нечеткими краями и микрокальцификациями. На СЭГ интенсивное окрашивание, цветовой паттерн синего цвета, коэффициент жесткости 5 кПа

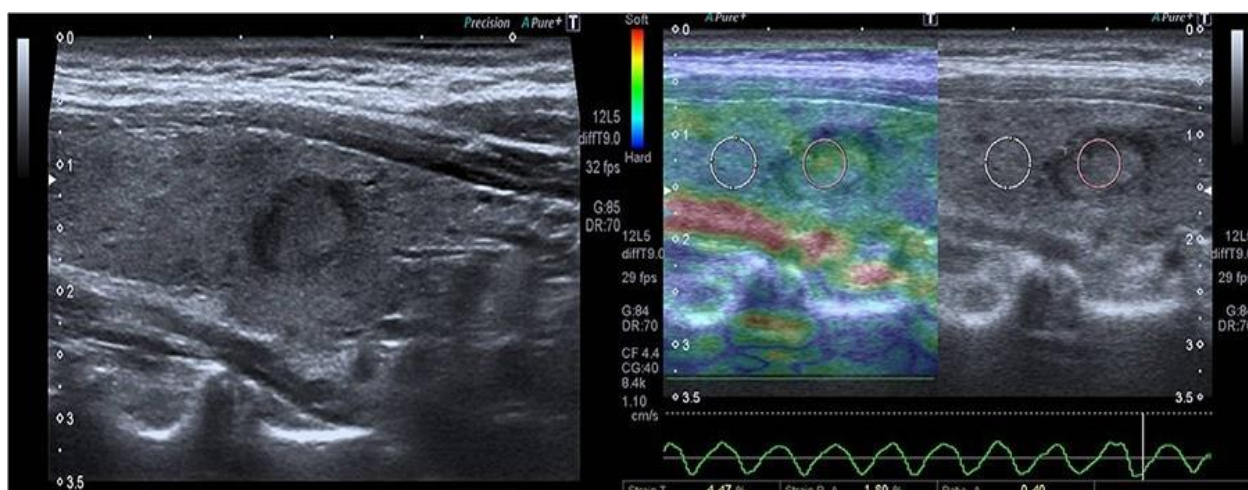


Рис. 11. УЗИ органов шеи, режим серой шкалы: поперечное сканирование и СЭГ. В правой доле изоэхогенный узел с тонким гипоэхогенным halo (ареолой). На СЭГ скорость проведения сдвиговой волны 1,9 м/с

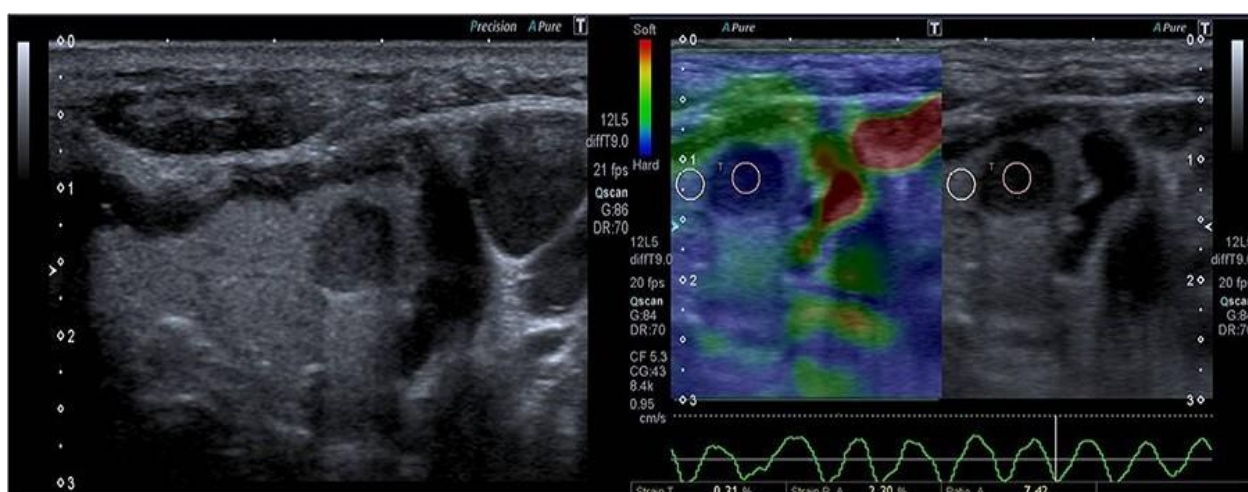


Рис. 12. УЗИ органов шеи, режим серой шкалы: поперечное сканирование и СЭГ. В правой доле гипоэхогенный узел. На СЭГ интенсивное окрашивание, цветовой паттерн синего цвета, скорость проведения сдвиговой волны 4.8 м/с

При исследовании установлено: у 26 пациентов (43,3 %) - 1 тип эластограмм, у 28 пациентов (46,7 %) – 2 тип эластограмм; у 6 пациентов - 3 тип эластограмм (10%). Среди пациентов с 1 типом эластограмм, характерным для доброкачественных изменений ткани щитовидной железы,

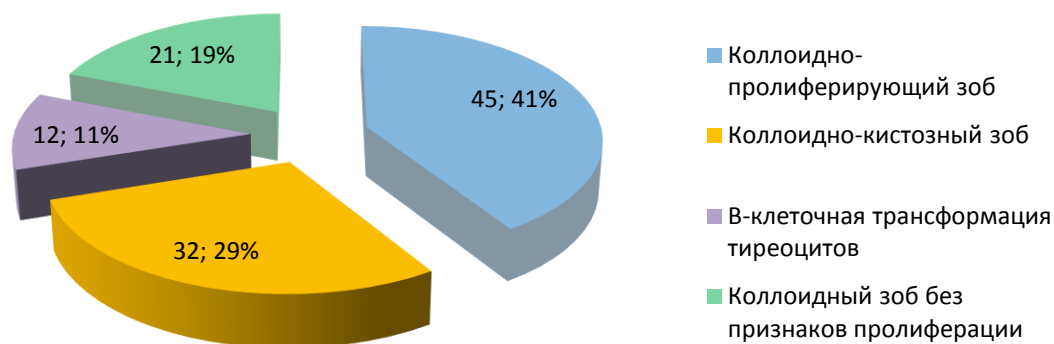
10 - составили пациенты пожилого и старческого возраста (старше 65 лет). При оценке коморбидности этих пациентов выявлено: у каждого пациента имелось 3 и более сопутствующих патологий, у всех имелась патология сердечно – сосудистой системы – ИБС, стенокардия напряжения, артериальная гипертензия, у части пациентов аритмический вариант ИБС, включающий фибрилляцию предсердий. Индекс коморбидности этих пациентов составил $6,2 \pm 0,61$, что характеризуется как высокий. При оценке состояния щитовидной железы выявлено: 2 степень увеличения по ВОЗ, отсутствие компрессионного синдрома, множественные узлы до 2,0 см, при эластографии красно – желтое окрашивание узлов, коэффициент жесткости 0,5 – 1,2 кПа, скорость распространения сдвиговой волны 1,5 – 2,1 м/с, соответствует доброкачественности узлов. Данным пациентам в оперативном лечении было отказано, направлены на динамическое наблюдение в условиях поликлиники 1 РКБ. При контрольном осмотре через 6 и 12 месяцев роста узлов по данным УЗИ не наблюдалось, характеристики эластограмм не изменились.

16 пациентов с 1 типом эластограмм, все пациенты со 2 и 3 типом эластограмм были направлены на оперативное лечение. Показанием к операции у данных пациентов служили: увеличение щитовидной железы более 50 см^3 , наличие узлов более 5 см в диаметре, наличие компрессионного синдрома (сдавление сосудов шеи, охриплость голоса).

4.2 Цитологическая характеристика заболеваний щитовидной железы и оценка результатов эластографии в сравнении с ТАБ узлов щитовидной железы.

Цитологическое исследование проводилось на основе материала, полученного при ТАБ.

Рис.13. Распределение пациентов по изменениям в ткани щитовидной железе, полученной при ТАБ.



Были выявлены изменения в виде коллоидного-пролиферирующего зоба у 45 пациентов (41%), коллоидно-кистозного – у 32 (29%), коллоидного зоба без признаков пролиферации – у 21 (19%), реже выявлялась В-клеточная трансформация – у 12 (11%).

Таблица 11. Результаты ТАБ в группах.

	Основная группа n = 60		Группа сравнения n = 50	
	Абс.	%	Абс.	%
Коллоидно – пролиферирующий зоб	24	40	21	42
Коллоидно – кистозный зоб	18	30	14	28
Коллоидный зоб без признаков пролиферации	13	22	8	16
В – клеточная аденома	5	8	7	14

Мы провели сравнительную характеристику результатов эластографии и ТАБ узлов щитовидной железы. Результат показан в таблице 13.

Таблица 12. Сравнительная характеристика результатов эластографии и ТАБ.

Результат ТАБ	Тип эластограммы		
	I	II	III
Коллоидно – пролифилирующий зоб	4	19	1
Коллоидно – кистозный зоб	11	6	1
Коллоидный зоб без признаков пролиферации	11	2	-
В – клеточная аденома	-	1	4

Полученные результаты свидетельствуют о преобладании доброкачественных изменений в ткани щитовидной железы у пациентов с I типом эластограмм, к ним относятся коллоидный зоб без признаков пролиферации (11 пациентов) и кистозно – коллоидный зоб (11 пациентов). У пациентов со II типом эластограмм преобладают пролиферирующие формы зоба (19 пациентов), при III типе эластограмм наибольшее количество составляют пациенты с В – клеточной аденомой щитовидной железы.

Таким образом, проведение эластографии в комплексном УЗИ исследовании щитовидной железы позволяет не только обнаруживать узлы, но и проводить оценку их качественных характеристик на основании цвета окрашивания узловых образований, вычисления коэффициента жесткости ткани, определения скорости сдвиговой волны. Установление I типа эластограммы позволяет предполагать доброкачественные изменения в ткани железы, при отсутствии достоверных показателей к хирургическому лечению, проводить динамическое наблюдение за пациентом. Выявление II типа эластограмм, предполагает дополнительные методы обследования в

виде повторных ТАБ. Выявление III типа эластограмм предполагает риск малигнизации узловых образований щитовидной железы и подлежит хирургическому лечению.

Также выявление таких характеристик узловых образований щитовидной железы, выявленных при эластографии, как интенсивное синее окрашивание, коэффициент жесткости более 4.0 кПа, скорость сдвиговой волны более 4,5 м/с, позволяет определять наиболее сомнительные узлы для проведения ТАПБ, обеспечивает высокую точность при проведении цитологического исследования, снизить количество необоснованных пункционных биопсий.

4.3 Возможности иммуногистохимического анализа для оценки риска рецидивирования или малигнизации при узловых заболеваниях щитовидной железы

Гистологические исследования проводились на основе операционного материала ткани щитовидной железы. Выявленные изменения при гистологическом исследовании представлены на рисунке 14.



Рис.14. Гистологические изменения в ткани щитовидной железы.

Наиболее часто встречается узловой коллоидный зоб без признаков пролиферации – у 39 пациентов; коллоидно – пролиферирующий зоб – у 18; кистозно -узловой зоб – у 22; фолликулярная аденома – у 8; В – клеточная аденома – у 7; эмбрионально – фетальная аденома – у 2; фолликулярная карцинома – у 1; папиллярная карцинома – у 3.

Распределение гистологических изменений в группах представлено в таблице 13 .

Таблица 13. Характер морфологических изменений в гистологическом материале

Выявленные изменения	Основная группа		группа сравнения		всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Коллоидный зоб:						
Узловой коллоидный зоб без признаков пролиферации	15	30	24	48	39	39
Узловой пролиферирующий зоб	12	24	6	12	18	18
Кистозно -узловой коллоидный зоб	11	22	11	22	22	22
Фолликулярная аденома	3	6	5	10	8	8
В-клеточная аденома	4	8	3	6	7	7
Эмбрионально-фетальная аденома	1	2	1	2	2	2

Фолликулярная карцинома	1	2	-	-	1	1
Папиллярная карцинома	3	6	-	-	3	3
Всего	50	100	50	100	100	100

В основной группе узловый коллоидный зоб без признаков пролиферации выявлен в 30%, в группе сравнения в 48% случаев; коллоидный пролиферирующий зоб в основной группе выявлен в 24%, а в группе сравнения в 12% случаев, кистозно-узловой зоб встречается в основной группе – в 22 % случаев, в группе сравнения – в 22 %..

Наиболее часто встречается узловый коллоидный зоб без признаков пролиферации в 39 % случаев, в равных количествах встречаются кистозно-узловой зоб – в 22 случаев.

Мы провели исследование на основе ИГХ анализа удаленной ткани щитовидной железы.

Мы исследовали пролиферативную активность ткани щитовидной железы на основе определения экспрессии белков Ki67 (клон MIB-1), p53 (клон DO-7), Тиреоидного Фактора Транскрипции TTF-1 (клон 8G7G3/1), тиреоглобулина (клон DAK-Tg6).

В анализ были включены 30 ИГХ исследований препаратов удаленной щитовидной железы у пациентов хирургического отделения БУЗ МЗ «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» г. Ижевска.

Маркер пролиферативной активности Ki67 определяется по коричневому окрашиванию ядер, затем подсчитывался процент позитивных клеток в популяции.

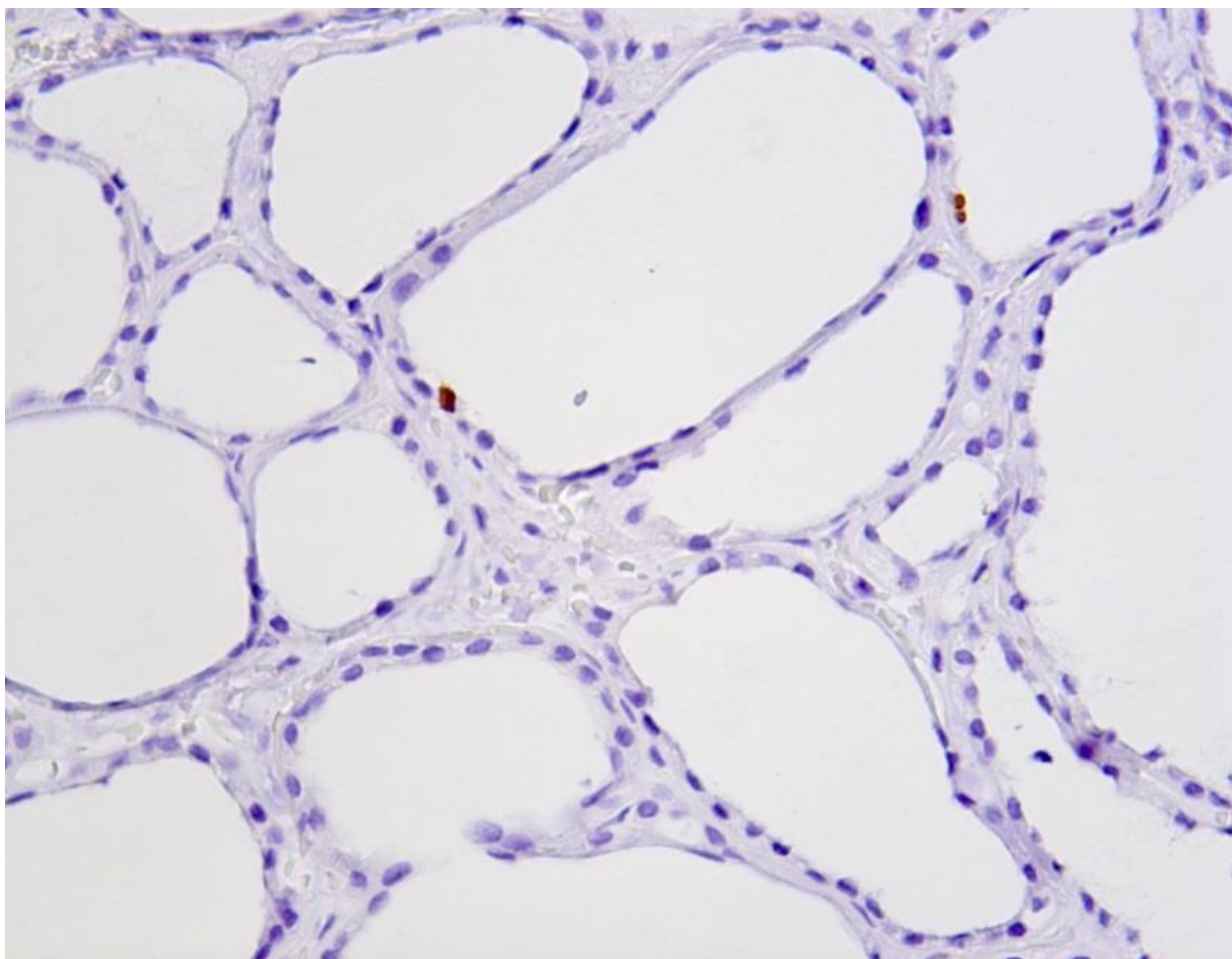


Рис. 15. Экспрессия Ki67 в макрофолликулярном зобе (характерен низкий индекс пролиферации фолликулярного эпителия - до 1% позитивных клеток, окраска Гематоксилином, увеличение 50).

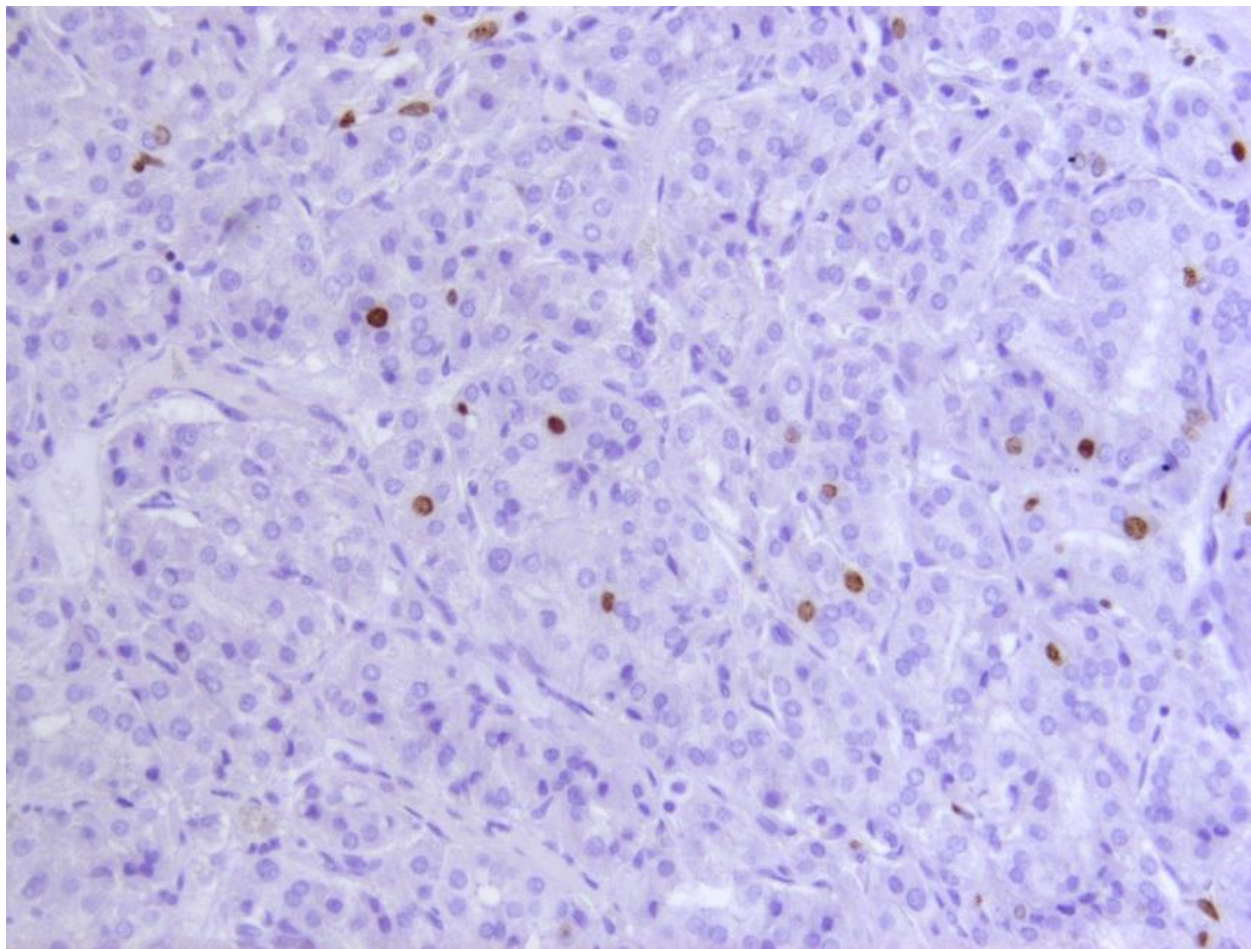


Рис. 16. Экспрессия Ki67 в микрофолликулярном узловом зобе (характерен более высокий индекс пролиферации фолликулярного эпителия - до 5% позитивных клеток, окраска Гематоксилином, увеличение 50).

Белок p53 - выявляется в виде тёмно-коричневого окрашивания ядер, более яркого, чем окраска ядер клеток, несущих ген «дикого» типа.

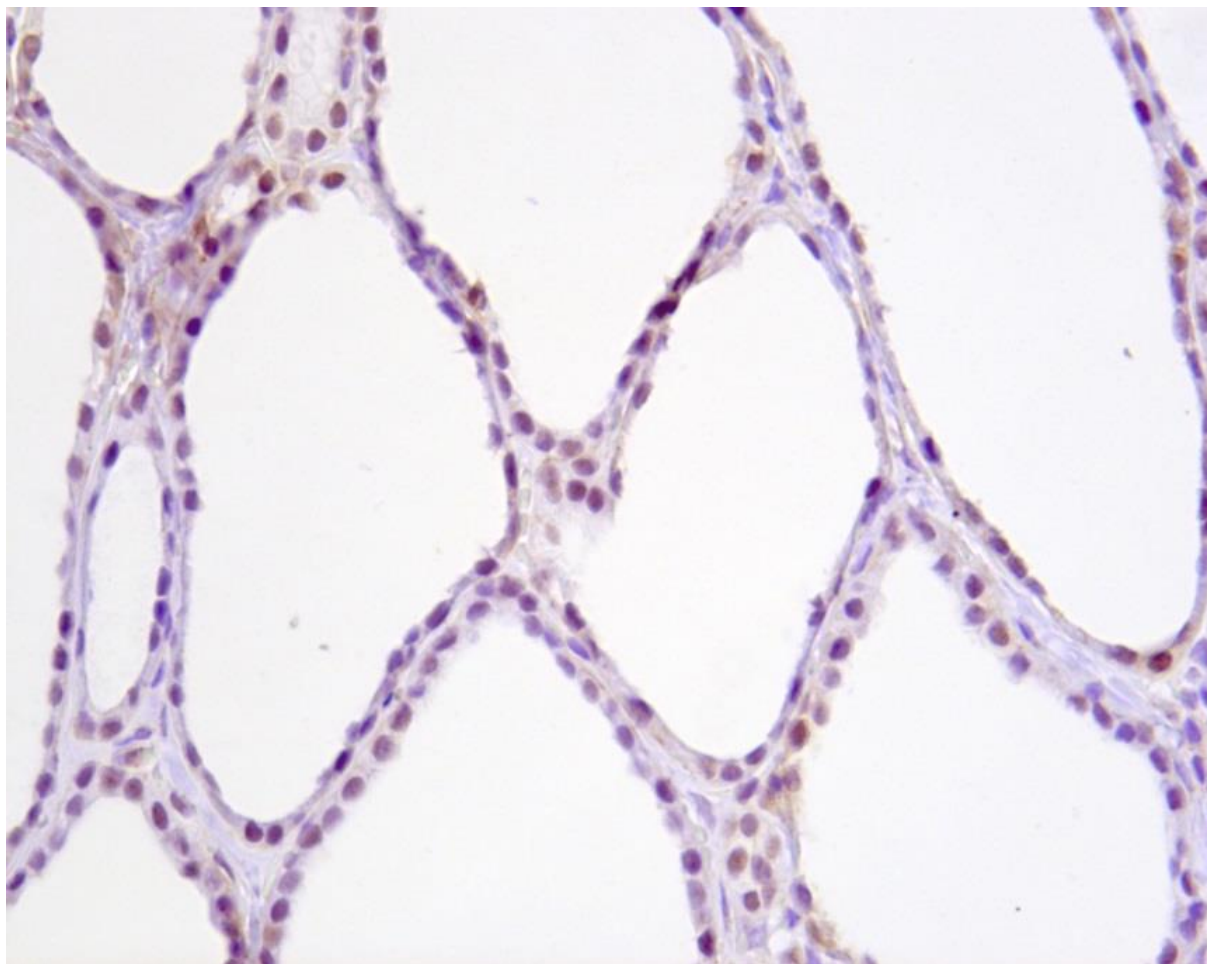


Рис. 17. Экспрессия белка p53 в нормальной ткани щитовидной железы (определяется слабое желтовато-коричневое окрашивание ядер на сине-фиолетовом фоне, «дикий тип» экспрессии гена p53, окраска Гематоксилином, увеличение 100).

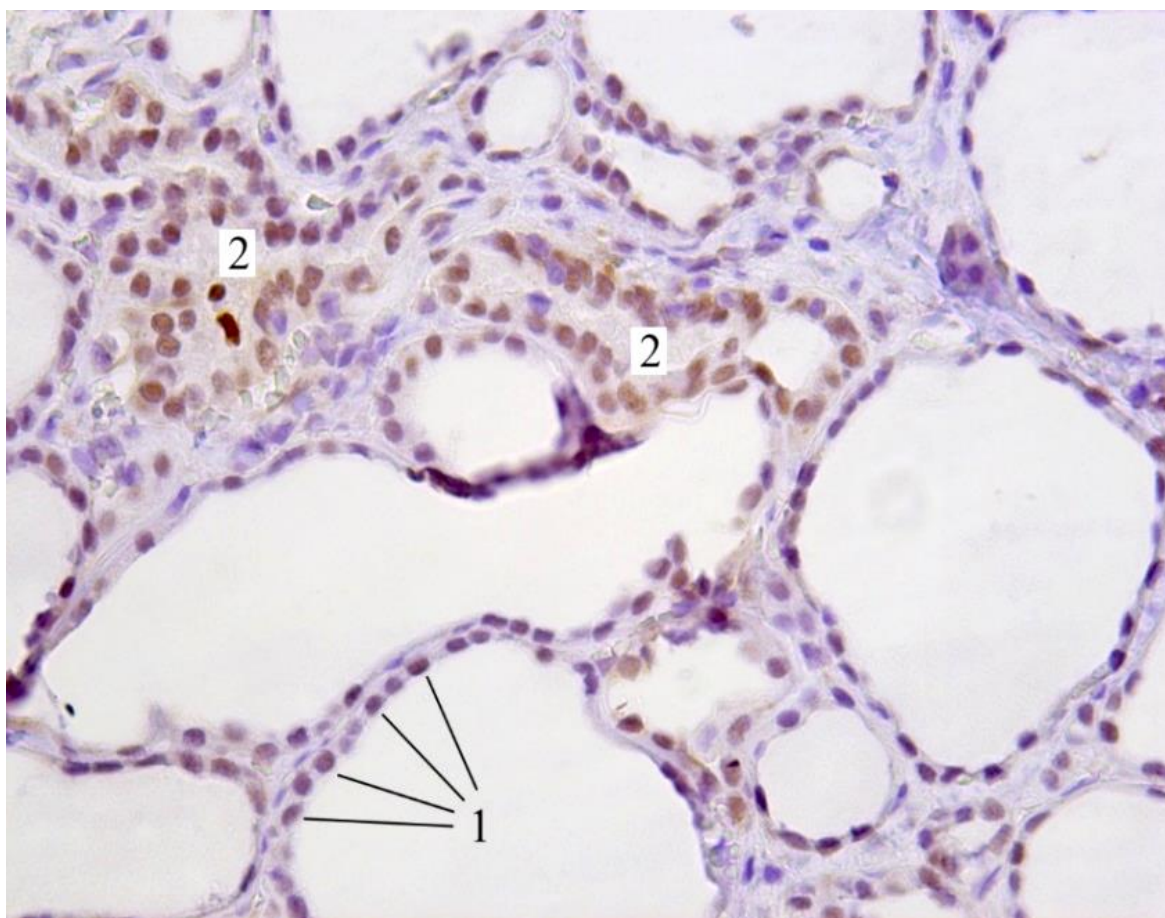


Рис. 18. Экспрессия белка p53 в микро-макрофолликулярном зобе (определяется слабое желтовто-коричневое окрашивание ядер (1) свидетельствует о «диком типе» экспрессии гена p53 в крупных фолликулах, интенсивное коричневое окрашивание ядер (2) характерно для гиперэкспрессии гена p53, окраска Гематоксилином, увеличение 100).

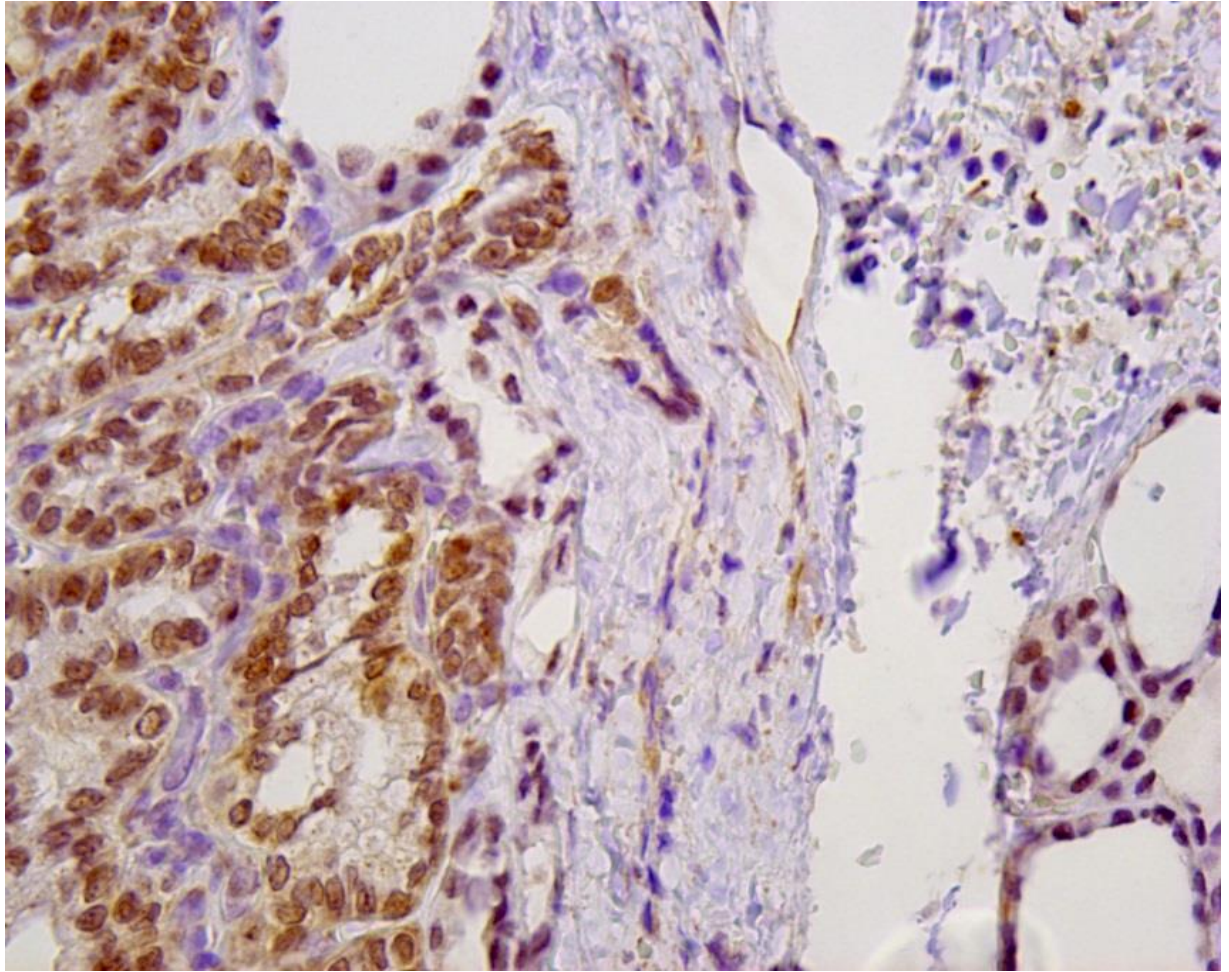


Рис. 19. Гиперэкспрессия мутантного гена p53 в участке микрофолликулярной пролиферации эпителия с признаками тяжёлой дисплазии (свидетельствует о высоком риске опухолевой трансформации клеточной популяции, окраска Гематоксилином, увеличение 100).

Тиреоглобулин –определяется по различным оттенкам коричневого окрашивания.

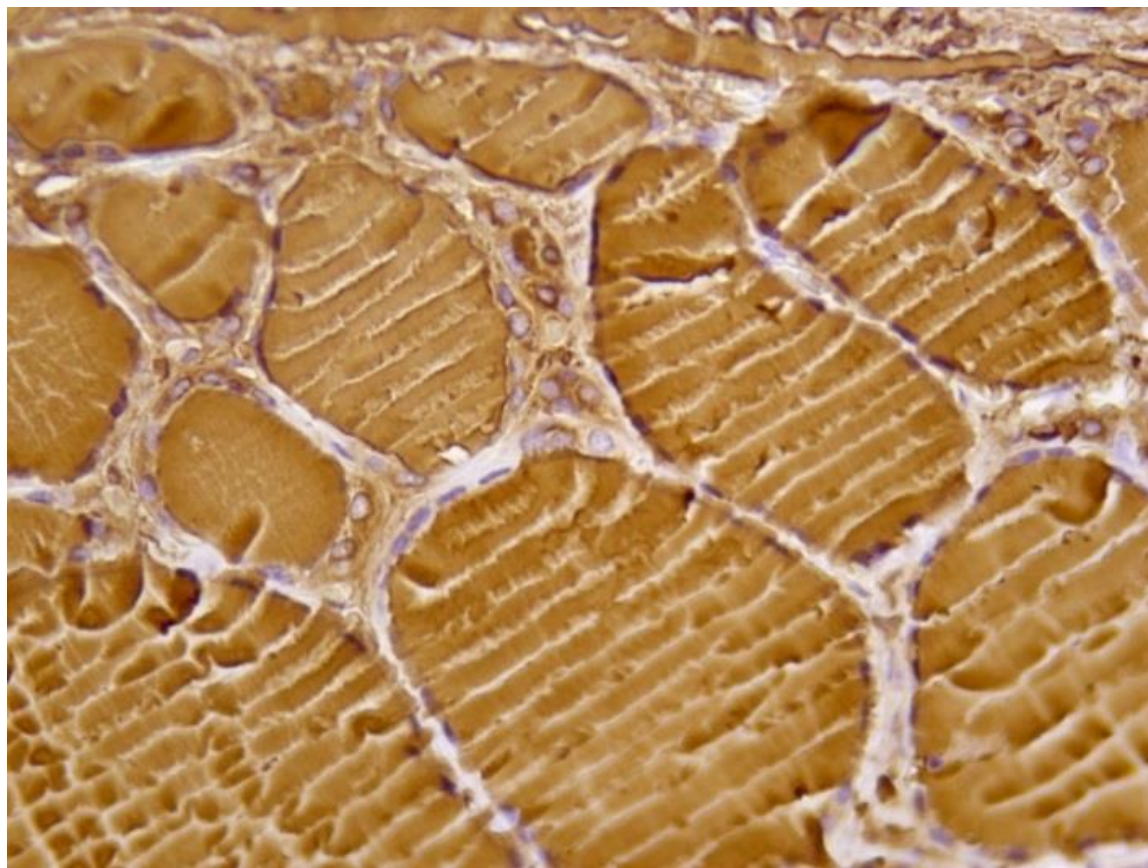


Рис. 20. Тиреоглобулин в макрофолликулярном зобе (умеренная интенсивность реакции наблюдается в коллоиде фолликулов, слабо окрашивается цитоплазма фолликулярного эпителия, окраска Гематоксилином, увеличение 100).

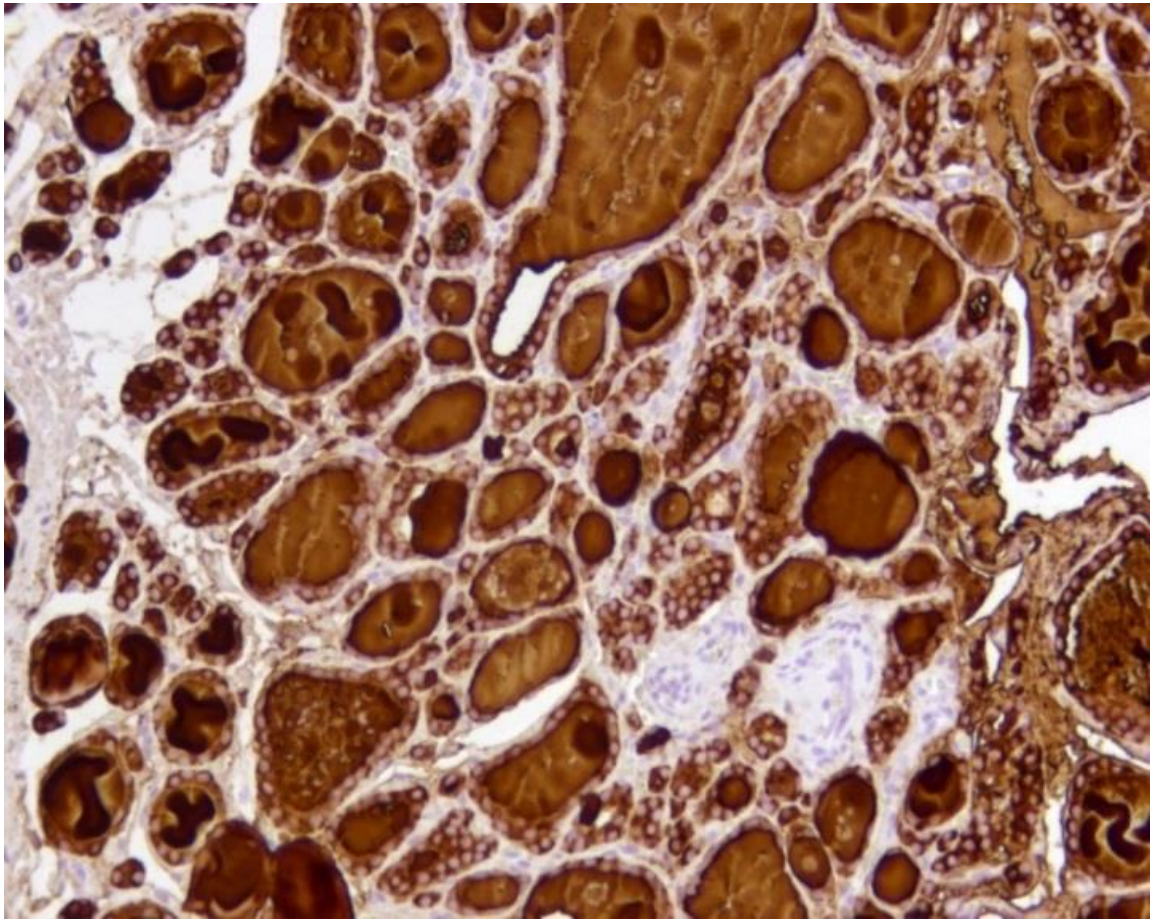


Рис. 21. Тиреоглобулин в микро-макрофолликулярном зобе (определяется интенсивная реакция в коллоиде фолликулов и в цитоплазме фолликулярного эпителия, что свидетельствует о высокой функциональной активности железистой ткани, окраска Гематоксилином, увеличение 100).

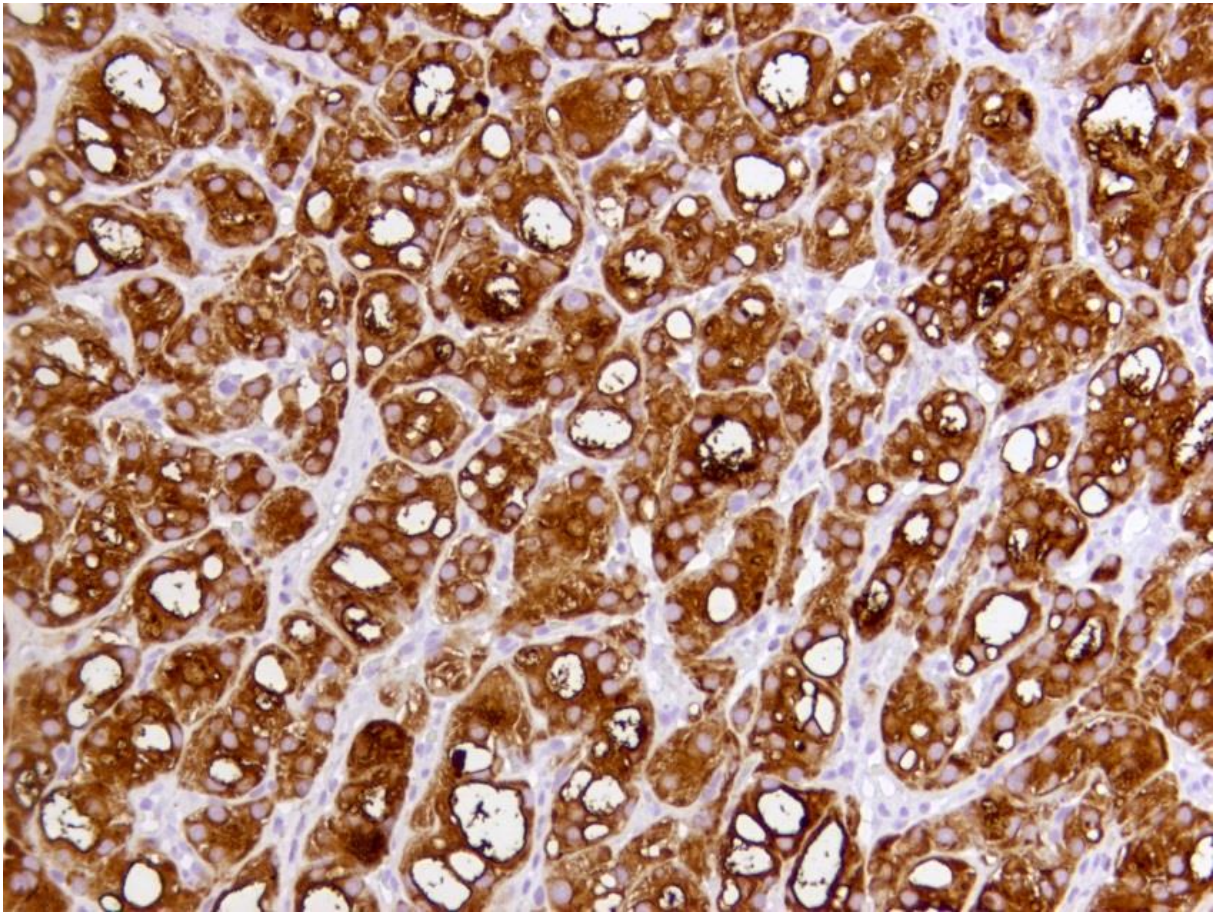


Рис. 22. Тиреоглобулин в микрофолликулярном узловом зобе (определяется интенсивная реакция в цитоплазме фолликулярного эпителия, видны формирующиеся микрофолликулярные структуры, содержащие коллоид в незначительном количестве, что характерно для функционально незрелого участка железистой ткани, окраска Гематоксилином, увеличение 100).

Тиреоидный фактор транскрипции ТТФ-1 –определяется по коричневому окрашиванию ядер клеток.

Во всех случаях зоба наблюдается интенсивная экспрессия ТТФ-1 в фолликулярном эпителии.

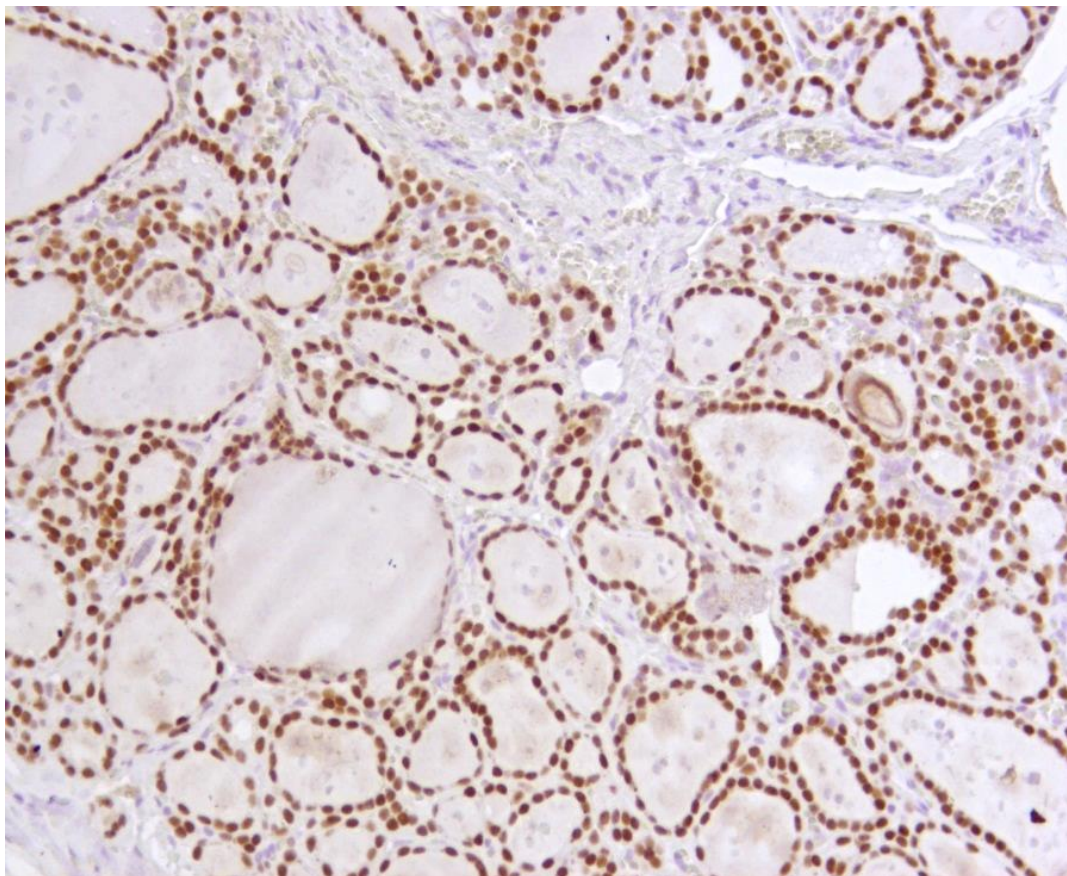


Рис. 23. Микро-макрофолликулярный зоб (определяется интенсивная экспрессия тиреоидного фактора транскрипции в ядрах всех клеток фолликулярного эпителия щитовидной железы при негативной реакции в ядрах стромальных клеток, окраска Гематоксилином, увеличение 100).

Полученные результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14. Маркеры пролиферативной активности.

n =30	Ki 67			p 53			тиреоглобулин		
	до 49%	50- 70%	более 71%	до 49%	50- 70%	более 71%	до 49%	50 – 70%	более 70%
Абс.	18	8	4	17	11	2	20	7	3
%	60	27	13	57	37	6	67	23	10

На основании полученных результатов были выявлены 3 степени пролиферации узловых образований:

I степень пролиферации ткани щитовидной железы:

- индекс пролиферации Ki-67 составил до 49%;
- экспрессия протеина P53 составила до 49 %;
- пролиферация фолликулярного и парафолликулярного эпителия занимает до 49 % фолликулов;

Для II степень пролиферации характерно:

- индекс пролиферации Ki-67 составляет 50-70 %;
- экспрессия протеина P53 составляет 50-70 %;
- пролиферация фолликулярного и парафолликулярного эпителия занимает 50 % фолликулов;

Для III степень пролиферации ткани щитовидной железы характерно:

- пролиферация фолликулярного и парафолликулярного эпителия занимает более 70 % фолликулов;
- индекс пролиферации Ki-67 составляет более 70 %;
- экспрессия протеина P53 - более 70-80 %;

После проведенных ИГХ исследований были выделены 3 группы пациентов в соответствии со степенью пролиферативной активности ткани щитовидной железы. Степени пролиферативной активности ткани щитовидной железы были выделены А.А Калоевой (2015 г). Наличие 1 степени пролиферации было выявлено у 18 пациентов (60% случаев), данная степень не является риском рецидива заболевания и возможной малигнизации, в соответствии с этим оправдано выполнение органосохраняющих операций. Вторая степень пролиферативной активности была выявлена у 9 пациентов (30 % случаев), данное состояние является пограничным, в данном случае имеется высокий риск рецидива заболевания. При этой степени пролиферации целесообразно выполнение радикальных операций. Наличие 3 степени пролиферации выявлено у 3 пациентов (10% случаев). Пациенты с третьей степенью пролиферации имеют самый высокий риск малигнизации, поэтому более целесообразно выполнение оперативных вмешательств данной группе в условиях онкологического диспансера.

Вычислили коэффициент корреляции таких характеристик эластографии, как коэффициент жесткости тканей и скорость сдвиговой волны с зависимости от уровней маркеров пролиферации Ki 67, P 53, тиреоглобулина.

Полученные данные представлены в таблице 15.

Таблица 15. Коэффициент корреляции характеристик эластографии в зависимости от маркеров пролиферации.

Показатель	Коэффициент жесткости		Скорость сдвиговой волны	
	корреляция	значимость	корреляция	значимость
Ki 67	0.456**	0,03	0,399*	0,11

Р 53	0,547**	0,00	0,553**	0,00
тиреоглобулин	0,641**	0,00	0,620**	0,00

** Корреляция значима на уровне 0.01 (2-сторонняя).

* Корреляция значима на уровне 0.05 (2-сторонняя).

Согласно коэффициенту корреляции, связь между коэффициентом жесткости, скоростью сдвиговой волны и маркерами пролиферации во всех случаях умеренная и значимая, кроме зависимости маркера Ki 67 и скорости сдвиговой волны.

Таким образом, проведенные иммуногистохимические исследования подтвердили наличие трех степеней пролиферативной активности щитовидной железы, была установлена корреляционная зависимости между характеристиками эластографии и маркерами пролиферативной активности. Определение типа эластограммы и степени пролиферативной активности ткани щитовидной железы зависит дальнейшая тактика ведения пациента: направления на динамическое наблюдение или на хирургическое лечение с выбором объема оперативного вмешательства. Считаю целесообразным проведение на дооперационном этапе иммуногистохимического исследования пунктатов щитовидной железы, полученных при эластографии из наиболее «сомнительных» узлов.

Глава 5

Сравнительные результаты лечения пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы. Оценка отдаленных результатов и качества жизни пациентов после хирургического лечения.

5.1 Оценка послеоперационных осложнений

За период январь 2013 года по декабрь 2015 года в хирургическом отделении БУЗ МЗ «1 Республиканская клиническая больница МЗ УР» были оперированы 100 пациентов с различными патологиями щитовидной железы: диффузно – узловой зоб, кистозно – узловой зоб, аденома щитовидной железы. Пациентам были проведены следующие виды операций: гемитиреоидэктомия (28), резекция щитовидной железы (20), субтотальная резекция щитовидной железы (30), тиреоидэктомия (22).

На объем оперативного вмешательства влияли степень увеличения щитовидной железы, характер изменений ткани, наличие или отсутствие визуально неизмененных участков, достаточных для формирования культи. Органосохраняющие и радикальные операции были проведены у пациентов разных возрастных групп приблизительно в одинаковом количестве.

Осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у 29 пациентов. В основной группе послеоперационный период осложнился у 17 (34%), а в группе сравнения у 12 (24%) пациентов. В послеоперационном периоде у пациентов были зарегистрированы следующие осложнения: общие – одностороннее повреждение возвратного нерва; местные – серомы послеоперационных ран.

Распределение осложнений представлено в таблице 16.

Таблица 16. Послеоперационные осложнения у пациентов с заболеваниями щитовидной железы.

	Основная группа		Группа сравнения	
	Абс.	%	Абс.	%
Травма возвратного нерва	4	23	2	17
Серома послеоперационной раны	13	77	10	83
Всего	17	100	12	100

В обеих группах преобладали местные осложнения со стороны послеоперационной раны. Большое количество сером послеоперационной раны связано с особенностями раневого процесса у пациентов пожилого и старческого возраста.

Лечение сером проводилось путем удаления трансудата при разведении краев раны с выполнением в последующем ежедневных перевязок до заживления.

Решение об объеме оперативного вмешательства принималось во время операции, на основании установленного характера и объема поражения щитовидной железы. При больших размерах зоба преимущественно выполнялись радикальные операции в виде тиреоидэктомии или субтотальной резекции щитовидной железы.

5.2 Отдаленные результаты лечения пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы

Отдаленные результаты (через 1 год) после оперативного лечения удалось проследить у 58 пациентов, приехавших на контрольный осмотр: 38 (63%) пациентов из основной группы, 20 (40%) – из группы сравнения. Рецидив узлового зоба выявлен в основной группе у 2 пациентов, а в группе сравнения – у 4. В целом частота рецидива составила 10,3% - у 6 из 58

человек с изученными отдаленными результатами. У данных пациентов обеих групп через 1 год после операции на УЗИ были выявлены мелкие узловые образования в тиреоидном остатке (менее 1,0 см), не требующие оперативного лечения.

При оценке качества жизни после операции в отдаленные сроки использована русскоязычная версия опросника SF-36. Результаты исследования представлены в таблице 17.

Таблица 17. Качество жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

Критерий	Основная группа		Группа сравнения	
	Пациенты после органосохраняющих операций (n=12)	Пациенты после радикальных операций (n=26)	Пациенты после органосохраняющих операций (n=12)	Пациенты после радикальных операций (n=8)
ФА (физическая активность)	92,6±7,2	72,7±6,8	90,3±9,2	76,6±9,8
РФ (роль физических проблем)	89,1±8,4	66,9±6,8	82,8±4,6	65,9±4,6
РЭ (роль эмоциональных проблем)	83,4±9,2	64,9±6,2	80,6±5,2	46,2±5,8
Б (боль)	43,7±3,8	50,1±4,8	43,3±4,2	43,7±3,8
ОЗ (общее здоровье)	85,6±7,2	76,8±6,8	93,2±8,6	60,3±9,2
ЖА (жизненная активность)	79,1±8,4	62,1±5,6	88,4±8,4	56,6±9,8
СА (социальная активность)	70,1±4,8	43,7±3,8	95,7±8,8	72,5±9,1
ПЗ (психологическое)	84,8±6,2	66,9±6,8	89,4±8,7	48,4±8,4

здоровье)				
	p =0,01	p=0,01	p=0,01	p=0,01

При сравнении результатов в качестве жизни пациентов после радикальных и органосохраняющих операций были выявлены статистически значимые различия. У пациентов после органосохраняющих операций показатели качества жизни оказались достаточно высокими. У пациентов, которым были проведены радикальные операции регистрировалась низкая социальная и жизненная активность, которая составляла от $43,7 \pm 3,8$ до $76,6 \pm 9,8$, они испытывают большие физические и психологические страдания, что связано с развившимся гипотиреоидным состоянием. Тогда как у пациентов, которым были выполнены органосохраняющие операции, показатели социальной, жизненной и физической активности остались на достаточно высоком уровне, составили от $88,4 \pm 8,4$ до $95,7 \pm 8,8$. Показатели психологического здоровья и роли эмоциональных проблем несколько выше у пациентов после органосохраняющих операций. Показатели уровней психологического здоровья и роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности значительно ниже у больных, перенесших тиреоидэктомию. Показатели роли эмоциональных, физических проблем и психологического здоровья у пациентов после органосохраняющих операций составили от $82,8 \pm 4,6$ до $89,4 \pm 8,7$. У пациентов, перенесших радикальные операции данные показатели составили от $46,2 \pm 5,8$ до $66,9 \pm 6,8$.

Ухудшение качества жизни пациентов после проведенных операций на щитовидной железе указывают на необходимость разработки предоперационной подготовки и послеоперационного ведения пациентов.

Для определения показаний к оперативному лечению и выбора оптимального объема операции рекомендуем оригинальную классификацию, основывающуюся на классификации О.Ф. Безрукова (2015г), с дополнительным учетом типа эластограммы, степени пролиферации в цитологическом препарате и наличия компрессионного синдрома.

Классификация для определения объема оперативного лечения узловых заболеваний щитовидной железы, разработанная в клинике факультетской хирургии.

1. Наличие увеличения объема щитовидной железы по данным УЗИ:
 - Увеличение объема щитовидной железы до 60 %;
 - Увеличение объема щитовидной железы 60 – 100%;
 - Увеличение объема щитовидной железы более 100%.
2. Размеры узлов щитовидной железы по данным УЗИ:
 - Узлы до 3 см в диаметре;
 - Узлы 3 -5 см в диаметре;
 - Узлы более 5 см в диаметре.
3. Объективный рост узла по данным УЗИ:
 - без увеличения объема железы или объемного образования в течение 6 месяцев (-);
 - с увеличением объема железы или объемного образования на 50% и более за 6 – 12 месяцев наблюдения (+).
4. Результаты эластографии:
 - 1 тип эластограмм – красно – желтое окрашивание узловых образований, коэффициент жесткости менее 1,0 кПа – доброкачественные изменения;
 - 2 тип эластограмм – голубое или зеленое окрашивание узловых образований, коэффициент жесткости 1 – 4 кПа – сомнительные изменения, требующие дополнительных исследований;
 - 3 тип эластограмм – интенсивно синее окрашивание узловых образований, коэффициент жесткости более 4 кПа – злокачественные изменения.
5. Результат иммуноцитохимического исследования:
 - Наличие пролиферации ткани щитовидной железы 1 степени;
 - 2 степень пролиферации;

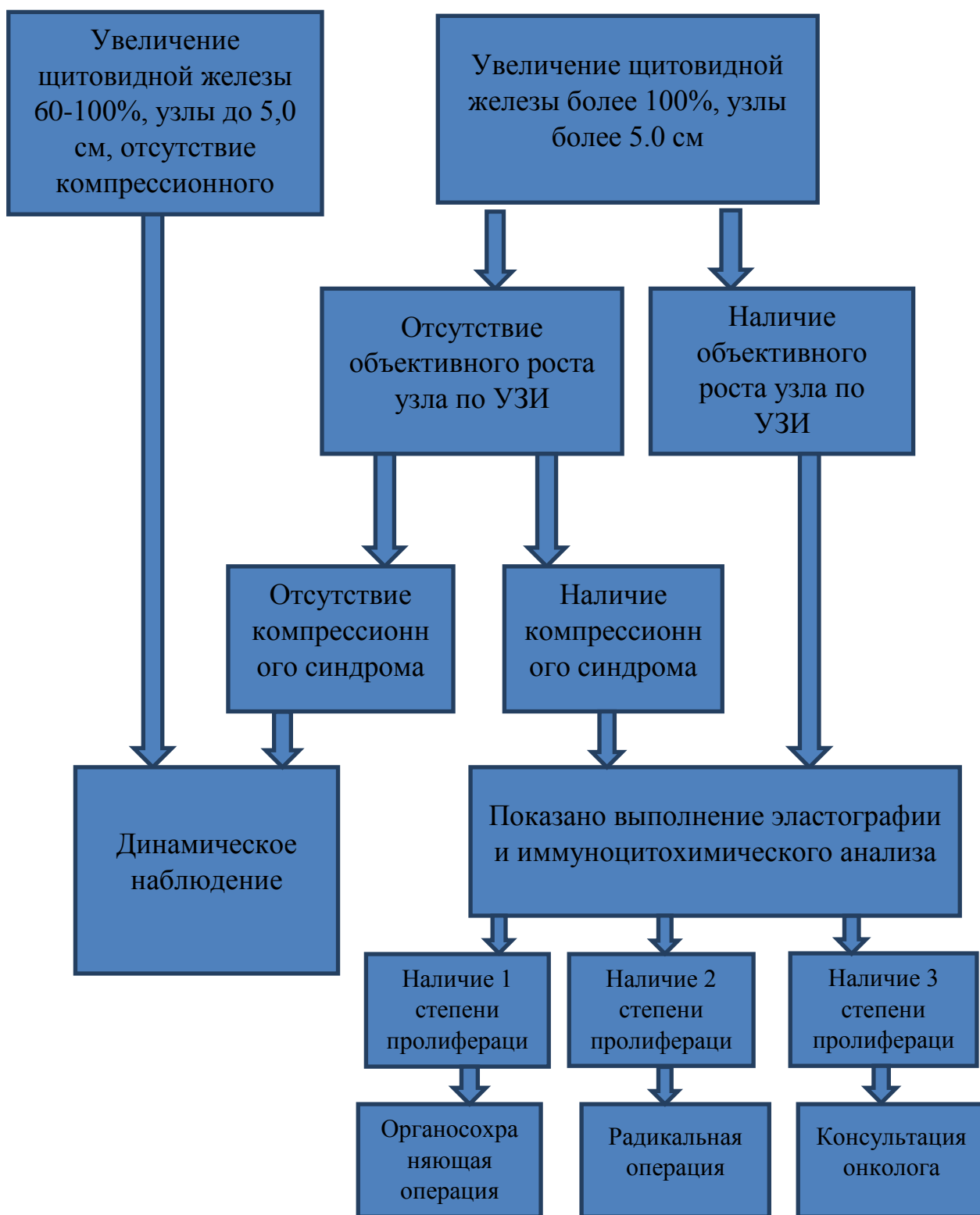
- 3 степень пролиферации.

6. Наличие компрессионного синдрома:

- Отсутствие компрессионного синдрома;
- Наличие компрессионного синдрома.

Таким образом, применение оригинальной классификации, основывающейся на классификации О.Ф. Безрукова с учетом типа эластограмм, степени пролиферативной активности, наличием компрессионного синдрома позволяет определять показания к хирургическому лечению, оптимальный объем оперативного вмешательства. Проведение органосохраняющих операций способствует улучшению качества жизни пациентов после хирургического лечения.

Рис. 24. Схема определения показаний и выбора объема оперативного лечения при заболеваниях щитовидной железы на основании классификации О.Ф. Безрукова.



Обсуждение

Частота пациентов с узловыми формами патологии щитовидной железы ежегодно увеличивается, и составляет до 50% в эндемичных районах [99, 106].

По данным Республиканского медико – информационного аналитического центра Удмуртской республики установлено, что наблюдается ежегодный рост общей и первичной заболеваемости. Наибольшая заболеваемость наблюдается в районах с неблагоприятной экологической обстановкой, при наличии на их территории вредных производств. Наибольшая заболеваемость зарегистрирована в Сарапульском, Кизнерском, Шарканском, Селтинском районах.

В настоящее время среди больных с узловым зобом увеличивается количество пациентов пожилого и старческого возраста. В нашем исследовании данная группа пациентов составила 50 человек (45%), по сравнению с данными В.А. Грачевой (2009 г), количество пациентов пожилого и старческого возраста составляли 21%. В настоящее время также увеличивается количество пациентов мужского пола, они составили 12% по сравнению с данными В.А. Грачевой (6%).

Ряд авторов отмечают возрастание количества патологии щитовидной железы у пациентов пожилого и старческого возраста, отягощенных коморбидной патологией [90].

Наши исследования подтвердили наличие узловых зобов у пациентов старше 60 лет, данные пациенты составили 45%. У 79% была зарегистрирована сопутствующая патология (от 1 до 6 заболеваний). У пациентов пожилого и старческого возраста сопутствующая патология была выявлена в 100 % случаев.

Проведено исследование, установившее прогрессирование сопутствующей патологии в послеоперационном периоде у пациентов с исходным эутиреозом. Выявлено, что у пациентов с исходным гипотиреозом в послеоперационном периоде прогрессирование сопутствующей патологии выражено значительно меньше, чем у пациентов с исходным эутиреозом. Это можно объяснить развитием адаптационных механизмов у пациентов с гипотиреозом, поскольку данное состояние для них было привычным, и реакция на удаление щитовидной железы менее выражена.

За период 2013 – 2015 гг на оперативное лечение в хирургическое отделение поступило 100 пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы. По сравнению с данными 2005 – 2008 гг, количество госпитализированных пациентов снизилось с 70 – 78 человек в год до 31 – 48 человек в год в настоящее время. Значительное снижение пациентов, подлежащих оперативному вмешательству связано с более строгим подходом к формулировке показаний к операции.

Ультразвуковое исследование ткани щитовидной железы позволяет диагностировать узлы размерами от 0.1 см. В настоящее время активно внедряются методики эластографии и иммуногистохимического анализа для определения характера узловой патологии щитовидной железы. В литературе об эффективности эластографии данные противоречивые и недостаточные. Мы согласны с А.В. Борсуковым (2015 г), что эластография позволяет определять наиболее подозрительные в плане злокачественности узлы и проводить забор материала для ТАБ прицельно.

Проведение эластографии позволило выделить некоторые закономерности в качественных характеристиках узловых образований. Нами были определены 3 типа эластограмм в зависимости от цветового картирования ткани железы на мониторе, определения коэффициента жесткости, скорости сдвиговой волны. При цветовом картировании

наблюдалось красно-желтое окрашивание узловых образований, зелено – голубое и интенсивно синее. Узлы, окрашенные в красно – желтый цвет определены были нами как доброкачественные, так как легко поддавались давлению датчика и имели низкий коэффициент жесткости (менее 1.0 кПа), скорость сдвиговой волны (менее 2,5 м/с). Узловые образования, окрашенные в зелено – голубой цвет, при давлении датчика были более упругими, для их сжатия требовалась большая сила. Узлы, окрашенные в интенсивно синий цвет, практически не поддавались давлению датчика, имели высокие показатели коэффициента жесткости (более 4,0 кПа) и скорости сдвиговой волны (более 4,5 м/с).

Мы провели сравнительную оценку характеристик эластографии и ТАБ препаратов щитовидной железы. Установлено, что при I типе эластограмм преобладают доброкачественные изменения ткани щитовидной железы – коллоидный зоб без признаков пролиферации (11 пациентов) и кистозно – коллоидный зоб (11 пациентов). При II типе эластограмм преобладают коллоидные пролиферирующие формы зоба (19 пациентов), при III типе эластограмм преобладает В – клеточная аденома. Мы доказали, что при I типе эластограмм узловые образования носят доброкачественный характер, не имеют риска малигнизации. Пациенты с I типом эластограмм при отсутствии абсолютных показаний к хирургическому лечению могут быть направлены на динамическое наблюдение. Пациенты со II и III типом эластограмм должны быть обследованы в полном объеме с проведением ТАБ.

Ранее иммуногистохимические методы исследования проводились только с целью установления или исключения злокачественного поражения ткани щитовидной железы [73]. Определение моноклональных антител позволяет также определять пролиферацию ткани щитовидной железы. В

качестве маркеров пролиферативной активности определяли Ki-67, P53 и тиреоглобулин.

Мы согласны с Калоевой А.А., что результаты иммуногистохимических исследований Ki-67, P53 и тиреоглобулина углубляют и расширяют представления о характере морфологических изменений при узловых формах зоба и могут быть использованы в фундаментальных патоморфологических исследованиях. Полученные данные об изменении параметров моноклональных антител могут быть использованы в качестве дополнительных критериев оценки пролиферативной активности тиреоцитов при различных формах зоба, для определения возможности рецидивирования и дисплазии. Полученные данные могут быть использованы в практическом здравоохранении при исследовании операционного материала и интраоперационных биопсий щитовидной железы, что улучшит качество гистологической диагностики зоба и дисплазий.

Нами были определены уровни маркеров пролиферации Ki 67, P 53, тиреоглобулина. Выявленные данные позволили выделить 3 степени пролиферативной активности, при первой степени уровень маркеров были не высоки, составляли до 50 %, что можно считать показателем низкой пролиферативной активности ткани щитовидной железы. При данной степени пролиферации риск рецидивирования отсутствует. При второй степени количество маркеров было на среднем уровне (50-70%), что можно считать показателем средней пролиферации, при котором существует риск рецидивирования, но отсутствует риск малигнизации. При третьей степени показатели пролиферации были высоки, составляли более 70 %, данная степень должна рассматриваться как дисплазия, риск малигнизации очень высок.

Мы сопоставили данные эластографии и иммуногистохимического исследования, вычислив коэффициент корреляции между основными

показателями: коэффициентом жесткости, скоростью сдвиговой волны и маркерами пролиферативной активности.

При определении коэффициента корреляции между коэффициентом жесткости и уровнем Ki 67, P 53 и тиреоглобулина были получены следующие данные, коэффициент корреляции равен 0,456; 0,547; 0,641 соответственно, что говорит об умеренной связи, при этом значимость данных показателей высокая; корреляция между скоростью сдвиговой волны и маркерами пролиферации P 53 (0,553) и тиреоглобулина (0,620) также оказалась умеренной, значимой. Корреляция между скоростью сдвиговой волны и Ki 67 оказалась низкой и незначимой (0,399).

Ряд авторов отмечают значительное снижение качества жизни пациентов после проведенных оперативных вмешательств на щитовидной железе [81,89]. После удаления щитовидной железы снижение качества жизни обусловлено развитием послеоперационного гипотиреоза, характерно развитием полинейропатий, миопатий, энцефалопатий, поражения сердечно – сосудистой системы, отягощением имеющейся коморбидной патологии.

При оценке показателей качества жизни в отдаленном периоде с помощью русскоязычной версии опросника SF – 36 установлено, что пациенты после радикальных операций отмечают значительное ухудшение качества жизни, связанное со снижением работоспособности. Показатели физической и жизненной активности значительно ниже у пациентов, перенесших радикальную тиреоидэктомию, чем у пациентов после органосохраняющих операций, что объясняется большей выраженностью послеоперационного гипотиреоза, необходимостью пожизненного приема препаратов. У пациентов после органосохраняющих операций показатели качества жизни оказались достаточно высокими. У пациентов, которым были проведены радикальные операции регистрировалась низкая социальная и жизненная активность, которая составляла от $43,7 \pm 3,8$ до $76,6 \pm 9,8$, они

испытывают большие физические и психологические страдания, что связано с развившимся гипотиреоидным состоянием. Тогда как у пациентов, которым были выполнены органосохраняющие операции, показатели социальной, жизненной и физической активности остались на достаточно высоком уровне, составили от $88,4 \pm 8,4$ до $95,7 \pm 8,8$. Показатели психологического здоровья и роли эмоциональных проблем несколько выше у пациентов после органосохраняющих операций. Показатели уровней психологического здоровья и роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности значительно ниже у пациентов после радикальных операций. Показатели роли эмоциональных, физических проблем и психологического здоровья у пациентов после органосохраняющих операций составили от $82,8 \pm 4,6$ до $89,4 \pm 8,7$. У пациентов, перенесших радикальные операции данные показатели составили от $46,2 \pm 5,8$ до $66,9 \pm 6,8$.

Мы согласны с О.Ф. Безруковым, предлагающим учитывать не только степень увеличения железы, но и размеры узлов, объективный рост узла по данным УЗИ за 6 месяцев. Мы предлагаем дополнить эту классификацию следующими показателями: наличие компрессионного синдрома, данными эластографии. Применение классификации позволит хирургу в определении показаний к операции и выборе оптимального хирургического вмешательства. При увеличении щитовидной железы более 100%, наличии узлов более 5,0 см, при отсутствии объективного роста узла в течение 6 месяцев, отсутствии компрессионного синдрома, рекомендуем динамическое наблюдение. При наличии объективного роста узла или компрессионного синдрома показано проведение эластографии, с целью определения подозрительных узлов на злокачественность с определением типа эластограммы. При проведении эластографии выявляется наиболее подозрительный узел с коэффициентом жесткости более 4 кПа, скоростью сдвиговой волны более 10 м/с. Проведенная ТАБ данного узла будет наиболее информативной.

Таким образом, узловые заболевания щитовидной железы являются широко распространенной проблемой, не имеющей тенденции к снижению. Оперативные вмешательства на щитовидной железе снижают качество жизни пациентов. Стандартная диагностика не учитывает качественные характеристики узлов и степень пролиферативной активности. Метод эластографии является эффективным в качественной оценке узловых образований щитовидной железы, позволяет оценить жесткость узла, предположить о его злокачественном поражении. Иммуногистохимический анализ позволяет не только определить наличие малигнизации, но и установить степень пролиферативной активности ткани щитовидной железы, прогнозировать рецидивирование заболевания. Классификация О.Ф.Безрукова с нашими дополнениями позволяет определить хирургическую тактику при узловых зобах.

Заключение

Данное исследование отражает трехлетний период работы хирургического отделения БУЗ МЗ «1 Республиканская клиническая больница МЗ УР» г. Ижевска и кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по проблеме тиреодологии. Обследование пациентов проводилось в соответствии с медико-экономическим стандартом для шифра Е 04.1, Е 04.2 по классификации МКБ – 10. Проведен анализ диагностики и лечения 110 пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы, выполненных в хирургическом отделении. Пациенты были разделены на основную группу, в комплекс обследования которых были включены эластография и иммуногистохимическое исследование и группу сравнения, которым были выполнены стандартные методики диагностики.

Была проанализирована заболеваемость патологией щитовидной железы в Удмуртской республике и частота госпитализации на оперативное лечение в хирургическое отделение 1 РКБ г. Ижевска с 2013 по 2015 гг. Заболеваемость патологией щитовидной железы составляет в среднем 1834 случая на 100 тыс. населения по Удмуртской Республике (3066 случаев на 100 тыс. населения по Российской Федерации). Отмечается ежегодный рост первичной заболеваемости как по Удмуртской Республике, так и по Российской Федерации. За этот период на оперативное лечение в хирургическое отделение поступило 100 пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы. По сравнению с данными 2005 – 2008 гг количество госпитализированных пациентов снизилось с 70 – 78 человек в год до 31 – 48 человек в год в настоящее время. Значительное снижение пациентов, подлежащих оперативному вмешательству связано с более строгим подходом к формулировке показаний к операции. С 2009 года

оперативному лечению подлежат пациенты с наличием узлов более 4,0 см, при быстром росте узла и наличии компрессионного синдрома. При этом все чаще выполняются радикальные операции, приводящие в некоторых случаях к инвалидизации пациентов. Для улучшения результатов лечения необходимы прогнозирование и профилактика послеоперационных осложнений в ближайшем и отдаленном периодах.

В последние годы в структуре заболеваемости узловыми формами патологии щитовидной железы все больший удельный вес занимают пациенты пожилого и старческого возраста с тяжелой коморбидностью, в нашем исследовании они составили 50 человек (45%). Кроме этого, за последнее время отмечается увеличение количества пациентов с узловыми формами зоба мужского пола, в нашем исследовании они составили 12 человек. Изучена структура сопутствующей патологии при заболеваниях щитовидной железы, причины, степень выраженности психоэмоциональных расстройств пациентов после перенесенных операций.

Для выявления коморбидной патологии выполнялись сбор анамнеза, объективное исследование, изучение медицинской документации, а также опрос, который проводился по специально разработанной нами анкете, содержащей вопросы о самочувствии пациента, общем состоянии здоровья, психоэмоциональном состоянии. Для изучения отдаленных результатов проводилось анкетирование по опроснику SF - 36 и непосредственное обследование пациентов, явившихся на контрольный осмотр.

При изучении распространенности патологии щитовидной железы на основе данных Республиканского медико – информационного аналитического центра Удмуртской республики установлено, что наблюдается ежегодный рост общей и первичной заболеваемости. Наибольшая распространенность наблюдается в районах с неблагоприятной экологической обстановкой, при наличии на их территории вредных

производств. Наибольшая распространенность зарегистрирована в Сарапульском, Кизнерском, Шарканском, Селтинском районах.

В нашем исследовании коморбидная патология была выявлена у 88 пациентов, что составило 79%. Наиболее часто выявлялась патология сердечно – сосудистой системы. Артериальной гипертензии выявлена у 84 пациентов (62%), ИБС – у 44 пациентов (32%). При этом артериальная гипертензия являлась самостоятельным заболеванием, лишь у 14 - симптоматической, купированной после оперативного лечения. Также были выявлены заболевания дыхательной системы – у 28 (20,5%), органов пищеварения -у 77 (57%), сахарный диабет – у 24 (17,6%), заболевания вен нижних конечностей – у 20 (14,7%) пациентов. У части пациентов наблюдалось сочетание от 2 до 6 патологий: 5 и 6 патологий выявлено у 4 пациентов основной группы (по 5%). Для оценки степени коморбидности использовали индекс Чарльсона. Невысокие значения индексов объяснялись тем, что все пациенты оперировались в плановом порядке при компенсации сопутствующей патологии. Степень выраженности коморбидной патологии не сказывалась на выборе метода оперативного вмешательства, хотя при наличии сопутствующей патологии у пациентов пожилого и старческого возраста следует склоняться в сторону органосохраняющих операций, так как они более щадящие и менее продолжительные по времени выполнения.

Всем пациентам выполнялось УЗ – исследование щитовидной железы. Наибольшее количество пациентов составили пациенты с диффузно – узловыми формами – 68 человек (62%), 20 пациента (18%) – с аденомами щитовидной железы, 17 пациентов (15,5%) – с кистозно – узловыми формами, 5 пациентов (4,5%) – с одиночными узлами.

У ряда пациентов основной группы УЗ- исследование было дополнено проведением эластографии. Методика эластографии позволяет определять снижение эластичности ткани щитовидной железы при различной патологии.

Неоднородные элементы ткани сокращаются по-разному вследствие неодинаковой эластичности и отражаются на экране разным цветом. Преимуществом данной методики является высокая диагностическая точность при проведении дифференциальной диагностики коллоидных кист, аденом и рака щитовидной железы, методика более чувствительная, чем стандартное УЗ – исследование. Данные эластографии в нашем исследовании были подтверждены результатами тонкоигольной биопсии и иммуногистохимического исследования. Качественные изменения структуры ткани щитовидной железы оцениваются по цветовой шкале на мониторе ультразвукового прибора. Более жесткая структура отображается на экране синим цветом, более эластичная – оттенками зеленого, красно – желтого цвета. При оценке количественной характеристики эластограммы с вычислением коэффициента жесткости, высокая жесткость образования характерна для злокачественных форм. Все изменения, выявленные при эластографии были разделены на три группы: 1 тип эластограмм -характерен для доброкачественных образований, наблюдается красно – желтое окрашивание узловых форм железы, при коэффициенте жесткости менее 1.0 кПа; 2 тип эластограмм – наблюдается голубое или зеленое окрашивание узловых образований, коэффициент жесткости 1 – 4 кПа, характерен для сомнительных изменений щитовидной железы, требует дополнительных обследований; 3 тип эластограмм – характерен для злокачественных образований щитовидной железы, наблюдается интенсивное темно – синее окрашивание ткани железы, коэффициент жесткости более 4 кПа. В нашем исследовании 1 тип эластограмм был выявлен у 5 пациентов основной группы и 12 пациентов группы сравнения, 25% и 60% соответственно. 1 тип эластограмм характерен для доброкачественных узловых образований щитовидной железы. 2 тип эластограмм был выявлен у 9 пациентов основной группы и 8 пациентов группы сравнения, 45% и 40% соответственно. Данные результаты являются сомнительными и требуют дальнейшего обследования

пациентов для исключения злокачественных изменений ткани щитовидной железы. У 6 пациентов (30%) основной группы был выявлен 3 тип эластограмм, что может свидетельствовать о злокачественных изменениях щитовидной железы.

Для оценки пролиферативной активности ткани щитовидной железы было проведено иммуногистохимическое исследование операционного материала. Для определения пролиферативной активности ткани щитовидной железы была проведена оценка экспрессии белков p-53, Ki-67, TTF, тиреоглобулина, пролиферация фолликулярного и парафолликулярного эпителия.

На основании полученных результатов были выявлены 3 степени пролиферации узловых образований:

I степень пролиферации ткани щитовидной железы:

- индекс пролиферации Ki-67 составил до 49 %;
- экспрессия протеина P53 составила до 49%;
- пролиферация фолликулярного и парафолликулярного эпителия занимает 49 % фолликулов;

Для II степень пролиферации характерно:

- индекс пролиферации Ki-67 составляет 50-70 %;
- экспрессия протеина P53 составляет 50-70 %;
- пролиферация фолликулярного и парафолликулярного эпителия занимает 70 % фолликулов;

Для III степень пролиферации ткани щитовидной железы характерно:

- пролиферация фолликулярного и парафолликулярного эпителия занимает 70-75 % фолликулов;
- индекс пролиферации Ki-67 составляет 70 %;

- экспрессия протеина P53 - 70-80 %;

После проведенных ИГХ исследований были выделены 3 группы пациентов в соответствии со степенью пролиферативной активности ткани щитовидной железы. Наличие 1 степени пролиферации было выявлено в 60% случаев, данная степень не является риском рецидива заболевания и возможной малигнизации, в соответствии с этим оправдано выполнение органосохраняющих операций. Вторая степень пролиферативной активности была выявлена в 32,5 % случаев, данное состояние является пограничным, в данном случае имеется высокий риск рецидива заболевания. При этой степени пролиферации целесообразно выполнение радикальных операций. Наличие 3 степени пролиферации выявлено в 7,5% случаев. Данная степень должна рассматриваться, как дисплазия тяжелой степени. Пациенты с третьей степенью пролиферации имеют самый высокий риск малигнизации, поэтому более целесообразно выполнение оперативных вмешательств данной группе в условиях онкологического диспансера.

Мы вычислили коэффициент корреляции таких характеристик эластографии, как коэффициент жесткости тканей и скорость сдвиговой волны в зависимости от уровней маркеров пролиферации Ki 67, P 53, тиреоглобулина.

Коэффициент корреляции между коэффициентом жесткости и уровнем Ki 67, P 53 и тиреоглобулина равен 0,456 – 0,641, что говорит об умеренной связи, при этом значимость данных показателей высокая; корреляция между скоростью сдвиговой волны и маркерами пролиферации P 53 и тиреоглобулина также оказалась умеренной, значимой. Корреляция между скоростью сдвиговой волны и Ki 67 оказалась низкой и незначимой.

Выявление 1 степени пролиферативной активности ткани щитовидной железы позволяло выполнить органосохраняющие операции. Выполненный

радикальный объем оперативного вмешательства у 8 пациентов основной группы может быть объяснен тотальным поражением ткани щитовидной железы, отсутствием визуально неизмененных участков, достаточных для формирования культи.

Пациентам были выполнены радикальные операции в виде тиреоидэктомии и субтотальной резекции щитовидной железы – 48 пациентам, органосохраняющие операции – 52 пациентам.

При оценке осложнений в послеоперационном периоде были выявлены травма возвратного нерва у 6 пациентов; серомы послеоперационной раны – у 23 пациентов. Наличие такого количества осложнений объясняется большим объемом операции, особенностями раневого процесса у пациентов пожилого и старческого возраста.

При оценке показателей качества жизни в отдаленном периоде с помощью русскоязычной версии опросника SF – 36 установлено, что пациентам, которым были выполнены радикальные операции отмечают значительное ухудшение качества жизни, связанное со снижением работоспособности. Показатели физической и жизненной активности значительно ниже у пациентов, перенесших тиреоидэктомию, чем у пациентов после органосохраняющих операций, что объясняется большей выраженностью послеоперационного гипотиреоза, необходимостью пожизненного приема препаратов. У пациентов, которым были проведены радикальные операции регистрировалась низкая социальная и жизненная активность, которая составляла от $43,7 \pm 3,8$ до $76,6 \pm 9,8$, они испытывают большие физические и психологические страдания, что связано с развившимся гипотиреоидным состоянием. Тогда как у пациентов, которым были выполнены органосохраняющие операции, показатели социальной, жизненной и физической активности остались на достаточно высоком

уровне, составили от $88,4 \pm 8,4$ до $95,7 \pm 8,8$. Показатели психологического здоровья и роли эмоциональных проблем несколько выше у пациентов после органосохраняющих операций. Показатели уровней психологического здоровья и роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности значительно ниже у больных, перенесших тиреоидэктомию. Показатели роли эмоциональных, физических проблем и психологического здоровья у пациентов после органосохраняющих операций составили от $82,8 \pm 4,6$ до $89,4 \pm 8,7$. У пациентов, перенесших радикальные операции данные показатели составили от $46,2 \pm 5,8$ до $66,9 \pm 6,8$.

Обусловлено это тем, что пациенты вынуждены постоянно принимать гормональные препараты.

Результаты проведенного нами исследования позволяют сделать вывод о том, что в большинстве случаев выполненные радикальные операции не оправданы, поскольку проведенные методы обследования говорят о низкой вероятности рецидива заболевания, при этом оперативные вмешательства значительно снижают качество жизни пациентов. Даже возникшие рецидивы заболевания в первые годы после операции являются клинически не значимыми, и оперативному лечению не подлежат. Выполненные радикальные операции были оправданы у 60 % пациентов, у которых риск рецидивирования оказался достаточно высок. За период наблюдения у 2 пациентов после радикальных операций подтверждена онкопозитивная гистологическая картина.

Для улучшения результатов хирургического лечения пациентов с заболеваниями щитовидной железы необходим индивидуальный подход с учетом возраста, наличия сопутствующей патологии, результатов предоперационного цитологического исследования. Для наблюдения за пациентом необходима трехуровневая система, включающая в себя наблюдение эндокринолога в общепольничной сети, в условиях

эндокринологического стационара, и в условиях хирургического стационара. Необходимо наблюдение хирурга в течение не менее 6 месяцев после проведенного оперативного вмешательства. В большинстве случаев будут оправданы органосохраняющие операции у лиц пожилого и старческого возраста, поскольку клинически значимые рецидивы заболевания наступают не ранее чем через 10 лет от момента проведенного оперативного лечения. Проведение органосохраняющих операций позволит значительно улучшить качества жизни пациентов без риска рецидива.

Для определения показаний к операции и выборе объема оперативного вмешательства целесообразно применение классификации О.Ф. Безрукова с нашими дополнениями. Данная классификация предусматривает оценку объективного роста узла по данным УЗИ за 6 месяцев наблюдения. Мы предлагаем в данной классификации учитывать данные эластографии, оценку наличия компрессионного синдрома. При увеличении объема щитовидной железы 60 – 100 % от нормы (по УЗИ), при наличии узлов менее 5 см, отсутствии компрессионного синдрома и при отсутствии объективного роста узла показано динамическое наблюдение 1 раз в 6 месяцев. При увеличении щитовидной железы более 100% от нормы, наличии узлов более 5 см при наличии объективного роста узла в течении 6 месяцев и наличии компрессионного синдрома, показано выполнение эластографии. При выявлении 1 степени пролиферации показана органосохраняющая операция, при 2 степени – радикальная операция, при 3 степени – необходима консультация онколога для решения вопроса об оперативном лечении в условиях онкологического диспансера.

Таким образом, комплексное обследование пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы с использованием эластографии позволит более четко определять показания к оперативному лечению, адекватный выбор объема оперативного вмешательства приводит к

улучшению результатов лечения этих пациентов, уменьшению послеоперационных осложнений, повышению качества жизни пациентов.

Выводы.

1. В настоящее время в Удмуртском регионе наблюдается увеличение пациентов с узловыми заболеваниями щитовидной железы среди лиц мужского пола и у пациентов пожилого и старческого возраста с высоким индексом коморбидности. Количество пациентов среди мужчин увеличилось с 6% до 12% по сравнению с данными за 2009 год, количество пациентов старше 60 лет увеличилось с 21% до 45%.
2. Эластография является эффективным методом диагностики узловых заболеваний щитовидной железы, позволяет определять наиболее сомнительные узлы с риском злокачественности, выявленные 3 типа эластограмм позволяют определять наличие показаний к оперативному лечению.
3. Для оценки пролиферативной активности ткани щитовидной железы наиболее эффективным является иммуногистохимическое исследование с определением маркеров Ki 67, P 53, тиреоглобулина. Выделенные 3 степени пролиферативной активности позволяют прогнозировать риск рецидивирования и малигнизации узловых форм зоба.
4. Применение оригинальной классификации с учетом типа эластограмм, степени пролиферативной активности, наличия компрессионного синдрома позволило снизить количество радикальных операций, что улучшило качество жизни пациентов в послеоперационном периоде.

Практические рекомендации

1. У пациентов пожилого и старческого возраста при высоком индексе коморбидности целесообразно выполнение органосохраняющих операций.
2. Для уточнения характера узловых образований щитовидной железы пациентам в комплексном УЗ исследовании целесообразно проведение эластографии, которая позволяет выявлять и проводить забор материала для цитологического исследования из наиболее сомнительного на злокачественность узла.
3. Для определения оптимального объема оперативного вмешательства на дооперационном этапе целесообразно проводить иммуноцитохимическое исследование с определением степени пролиферации ткани щитовидной железы: при наличии 1 степени пролиферации обоснованным являются органосохраняющие операции – резекция щитовидной железы, гемитиреоидэктомия, при наличии 2 степени пролиферации – обоснованны радикальные операции – субтотальная резекция щитовидной железы, тиреоидэктомия, при выявлении 3 степени пролиферации – радикальные операции должны проводиться в условиях онкологического диспансера из-за высокого риска малигнизации.
4. Для определения показаний и объема оперативного вмешательства целесообразно применение оригинальной классификации с учетом типа эластограмм, степени пролиферации, наличия компрессионного синдрома.

Список литературы

1. Абазова, З.Х. Скрининговое обследование с использованием методов экспресс -диагностики нарушения функции щитовидной железы / З.Х. Абазова, М.К. Эфендиева, В.К. Кумыков, А.Х.М. Байсиев //Успехи современного естествознания. – 2012. - № 2. – с. 8 -12.
2. Абдулхаликов, А.С. Совершенствование протокола ультразвукового исследования в хирургии многоузлового эутиреоидного зоба. / А.С. Абдулхаликов // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 25 -го Российского симпозиума с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 1-3 октября, 2015) – Самара, 2015 – с.18-24.
3. Александров, Ю.К. Диагностическая тактика на основе системы ТИРАДС. / Ю.К. Александров, А. Н. Сенча, Е.Д. Сергеева, Е.А. Яновская // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 25 -го Российского симпозиума с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 1-3 октября, 2015) – Самара, 2015 – с.30 – 35.
4. Андронникова, Е.А. Методы исследования восприятия, внимания и памяти: руководство для практических психологов. /Е.А. Андронникова, Е.В. Зайка// Харьков: Цифровая типография «Zebra», 2011 г, с. -161.
5. Аристархов, В.Г. О преимуществе органосберегающих операций на щитовидной железе в отдаленном периоде при узловом зобе. / В.Г. Аристархов, Н.В. Данилов, М.И. Шилова; под редакцией проф. В.Г. Аристархова; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: РИО УМУ, 2016.
6. Аристархов, В.Г. О преимуществе органосберегающих операций на щитовидной железе у пожилых пациентов. / В.Г. Аристархов, Н.В. Данилов// Материалы 3 -го Украинско - Российского симпозиума «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (с участием

терапевтов – эндокринологов) (12 -14 сентября 2013 года, Запорожье) – Запорожье, 2013 – с.8 -11.

7. Аристархов, В.Г. Особенности тиреоидного статуса пожилых пациентов спустя 5 лет после хирургического лечения / А.Г. Аристархов, Н.В. Данилов, А.В. Квасов // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 25 -го Российского симпозиума с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 1-3 октября, 2015) – Самара, 2015 – с.49-56.

8. Аристархова, А.А. 25 лет лазеротерапии в лечении патологии щитовидной железы / А.А. Аристархова, В.Г. Аристархов, С.В. Бирюков, Р.В. Аристархов, А.В. Квасов // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26 Российского симпозиума с международным участием (Ижевск, 29 – 30 сентября, 1 октября. 2016). – Ижевск, 2016, с. 21 -26.

9. Бабиченко, И.И. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста. / И.И. Бабиченко, А.А. Ковязин // Учебное пособие. – М. РУДН, 2008. – 109 с.

10. Барсуков, А.Н. Причины рецидивного роста коллоидных узлов после чрескожной склерозирующей терапии этанолом. / А.Н. Барсуков, А.Ю. Пономарев, А.В. Родин, Яссин Балем // Материалы 3 -го Украинско - Российского симпозиума «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (с участием терапевтов – эндокринологов) (12 -14 сентября 2013 года, Запорожье) – Запорожье, 2013 – с.17 -19.

11. Барсуков, А.Н. Чрескожная склерозирующая терапия этанолом доброкачественных узловых образований щитовидной железы у пациентов старше 60 лет / А.Н. Барсуков, Яссин – Басем, А.В. Родин, М.Ю. Самодурова // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 25 -го Российского симпозиума с участием терапевтов –

эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 1-3 октября, 2015) – Самара, 2015 – с.56-61.

12.Бедерина, Е.Л. Диагностическая значимость соноэластографии в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. / Е.Л. Бедерина, Н.Ю. Орлинская, В.Н. Коновалов, П.С. Зубеев // Современные технологии в медицине, № 1, Т. 5, 2014. – с. – 44 – 47.

13.Безруков, О.Ф. К вопросу о хирургической классификации узловых зобов. / О.Ф. Безруков, О.Р. Хабаров, И.О. Влахова // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 25 -го Российского симпозиума с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 1-3 октября, 2015) – Самара, 2015 – с.62-70.

14. Безруков, О.Ф. Нерешенные проблемы в хирургии щитовидной железы /О.Ф. Безруков // Материалы 22 (24) Российского симпозиума «Эндокринная хирургия 2003 -2014 гг.» (Санкт – Петербург, 11 -13 сентябрь, 2014). – СПб. : - с. 17-18.

15. Безруков, О.Ф. Пестициды, как причина патологии щитовидной железы в Крымском Регионе / О.Ф. Безруков, Д.В. Зима, О.Р. Хабаров, И.О. Влахова // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26 Российского симпозиума с международным участием (Ижевск, 29 – 30 сентября, 1 октября, 2016). – Ижевск, 2016. С. 38 -40.

16. Белкина, М.В. Заболеваемость тиреотоксикозом как отражение йодного дефицита на примере Индустриального района г. Перми / М.В. Белкина // Современные проблемы эндокринологии. Материалы научно – практической конференции, Пермь, 2016. С. – 39 – 42.

17.Белобородов, В.А Новые возможности в диагностике многоузловых образований щитовидной железы. / В.А. Белобородова, О.С. Олифирова, А.Т. Саая // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 18 Российского симпозиума с международным участием по

хирургической эндокринологии (Ижевск, 9 – 11 сентября. 2009). – Ижевск, 2009, с. 24 -27.

18.Белобородов, В.А Прогноз рецидивного зоба. / В.А. Белобородова, О.С. Олифирова, А.Т. Саая // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 18 Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии (Ижевск, 9 – 11 сентября. 2009). – Ижевск, 2009, с. 27 -29.

19. Белоконев, В.И. Влияние объема и техники операции на щитовидной железе на частоту и характер послеоперационных осложнений / В.И. Белоконев, А.А. Старостина, З.В. Ковалева, Н.Э. Галстян, Г.А. Лосева, О.А. Калиниченко / Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26 Российского симпозиума с международным участием (Ижевск, 29 – 30 сентября, 1 октября, 2016). – Ижевск, 2016. С. 47 -50.

20.Белоконев, В.И. Техника тиреоидэктомии – основа улучшения результатов лечения больных с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы. / В.И. Белоконев, З.В. Ковалева, А.А. Старостина, Н.Э. Галстян, Е.В. Селезнева, Г.В. Лосева // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 25 -го Российского симпозиума с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 1-3 октября, 2015) – Самара, 2015 – с.70-76.

21. Белоконев В.И. Обоснование подходов к отбору пациентов с заболеваниями щитовидной железы для оперативного лечения. / В.И. Белоконев, А.А. Старостина, З.В. Ковалева, Е.В. Селезнева //Новости хирургии. –2012. –т. 20, No4. –С. 17-22.

22.Бельцевич, Д.Г. Современные аспекты диагностики узлового зоба. / Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко // Эндокринная хирургия, № 3, Москва, 2014 – с. 5-13.

23. Бодрова, А.В. Исследование качества жизни больных с узловым эутиреоидным зобом в отдаленном послеоперационном периоде / А.В. Бодрова, И.В. Макаров, В.Е. Зайцев // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 25 -го Российского симпозиума с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 1-3 октября, 2015) – Самара, 2015 – с.81-86.
24. Бородина, Н.В. Комплексное УЗИ с применением эластографии как метод для обнаружения опухолевых узлов в щитовидной железе и лимфоузлах шеи / Н.В. Бородина. – Онкохирургия. – 2012. – Т. 4, № 2. – с. 98 -104.
25. Бородина, Н.С. Цервикалгия и цервикокраниалгия как осложнение позиционного характера у больных, оперированных на щитовидной железе: профилактика из развития / Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26 Российского симпозиума с международным участием (Ижевск, 29 – 30 сентября, 1 октября, 2016). – Ижевск, 2016. С. 59 -62.
26. Борсуков, А.В. Стандартизированная методика компрессионной соноэластографии щитовидной железы / А.В. Барсуков, Т.Г. Морозова, А.В. Ковалев, М.А. Сафронова // Эндокринная хирургия. - Москва, 2014. - № 1. - С. 55 -61.
27. Боташева, В.С. Оценка пролиферативной активности тиреоцитов при узловом зобе. / В.С. Боташева, А.А. Калоева, Л.Д. Эркенова //Фундаментальные исследования, № 1, 2015, с. 699-703.
28. Буторин, А.С. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в лечебной тактике при узловых образованиях щитовидной железы. / А.С. Буторин, С.В. Сергийко // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 25 -го Российского симпозиума с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 1-3 октября, 2015) – Самара, 2015 – с.101-105.

29. Ванушко В.Э. Узловой зоб (клиническая лекция). / В.Э. Ванушко, В.В.Фадеев // Журнал «Эндокринная хирургия», Москва, № 4, 2012, с. 11 - 16.
30. Василиади, Г.К. Проблемные вопросы аутоиммунного тиреоидита / Г.К. Василиади // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 3. – с. 137 -139.
31. Вельшер, Л.З. Психологическая характеристика пациента при узловой патологии щитовидной железы / Л.З. Вельшер, С.В. Аверьянова, Л.М. Барденштейн // Онкохирургия. – 2013. – Т. 5, № 4. – с. 19 - 23.
32. Воропаева, С.В. Основы общей психопатологии. / Учебное пособие. – М. Прометей, 2012. – 200 с.
33. Воскобойников, В.В. Сложности диагностики узловых образований щитовидной железы. Клиническое наблюдение. / В.В. Воскобойников, И.А. Воронкова, Т.В. Солдатова //
34. Гапонова, С.А. Статистические методы в психологических исследованиях: Учебное пособие /С.А. Гапонова, А.В. Поринев – Н.Новгород: Сова, 2010 г, с.- 77-78.
35. Гостимский, А.В. Оптимальные сроки хирургического лечения больных с заболеваниями щитовидной железы, осложненными компрессиями трахеи / А.В. Гостимский, Б.А. Селиханов // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 25 -го Российского симпозиума с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 1-3 октября, 2015) – Самара, 2015 – с.128-134.
36. Грачева, В.А. Результаты хирургического и комплексного лечения узлового зоба в ближайшем и отдаленном периодах в Удмуртской республике. / В.А. Грачева // автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Грачева Виктория Александровна. –Ижевск, 2010 г. – с.

37. Гулов, М.В. Диагностика и лечение доброкачественных узловых образований щитовидной железы / М.В. Гулов, А.В. Расулов // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. - № 4. – с. 75 -82.
38. Дубошина, Т.С. Особенности операций и послеоперационного периода у больных с доброкачественной патологией щитовидной железы /Т. Б. Дубошина, М.Р. Аскеров, И.А. Турлыкова // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26 Российского симпозиума с международным участием (Ижевск, 29 – 30 сентября, 1 октября, 2016). – Ижевск, 2016. С. 80 -83.
39. Жаркая, А.В. Коррекция послеоперационного гипотиреоза в эксперименте / А.В. Жаркая, С.А. Лепехова, О.А. Голдберг, Е.А. Ильичева, И.С. Курганский // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26 Российского симпозиума с международным участием (Ижевск, 29 – 30 сентября, 1 октября, 2016). – Ижевск, 2016. С. 85 -87.
40. Заривчацкий, М.В. Интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения в хирургии щитовидной железы / М.В. Заривчацкий, С.А. Денисов, С.А. Блинов, А.Б. Дильман, М.В. Колыванова // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26 Российского симпозиума с международным участием (Ижевск, 29 – 30 сентября, 1 октября, 2016). – Ижевск, 2016. С. 87 -90.
41. Заривчацкий, М.Ф. Избранные страницы хирургической тиреологии / М.Ф. Заривчацкий, С.Н. Стяжкина, Т.Е. Чернышова // Монография под редакцией проф. С.Н. Стяжкиной, Пермь – Ижевск, 2011, - с
42. Заривчацкий, М.Ф. Основы хирургической эндокринологии / М.Ф. Заривчацкий, О.П. Богатырев, С.А. Блинов, С.А. Денисов, А.П. Колеватов //Руководство для врачей, Пермь, 2014. - 369 с.
43. Казаков, С.П. Сравнительный анализ клеток с тканевыми общими маркерами, участвующими в регуляции апоптоза и пролиферации, их

диагностическая эффективность у больных фолликулярными аденомами щитовидной железы / С.П. Казаков, Т.Н. Заботина, Н.Е. Кушлинский // Вестник Национального медико – хирургического центра имени Н.И. Пирогова. – Москва. – 2011. – Т. 6, № 4. – с. 101 -105.

44. Калинин, А.П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: руководство для врачей /А.П. Калинин, С.В. Котов, Н.Г. Рудакова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – с. 488.

45. Калинов, А.В. Диффузный токсический зоб и рак щитовидной железы / А.В. Калинов, Д.В. Федерякин, Ю.О. Чарыев, А.Ю. Садов, Д.Г. Галахова, Е.А. Янушевич // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26 Российского симпозиума с международным участием (Ижевск, 29 – 30 сентября, 1 октября, 2016). – Ижевск, 2016. С. 97 -100.

46. Калоева, А.А. Морфология и морфогенез эндемического зоба: автореферат дисс. ... канд. мед. наук: 14.03.02 / А.А. Калоева. – Саратов, 2015 г. -с. 22.

47. Караченцев, Ю.И. Современные взгляды на хирургическое лечение тиреопатологии /Ю.И. Караченцев // 100 избранных лекций по эндокринологии / под редакцией Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчуна, И.М. Ильиной. – Харьков: С.А.М., 2009. – с. 417 -423.

48. Квасов, А.В. Анализ отдаленных результатов лечения больных диффузным токсическим зобом / А.В. Квасов, В.Г. Аристархов, Р.В. Аристархов, С.В. Бирюков, Д.А. Пузин // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26 Российского симпозиума с международным участием (Ижевск, 29 – 30 сентября, 1 октября, 2016). – Ижевск, 2016. С. 103 -106.

49. Клиническая иммунология / Учебник. Под редакцией А.М. Земскова // Издательская группа «ГЭОТАР – Медиа», 2008. – 432 с.

- 50.Коваленко, Ю.В. Отдаленные результаты хирургического лечения узлового (многоузлового) нетоксического зоба / Ю.В. Коваленко // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 25 -го Российского симпозиума с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 1-3 октября, 2015) – Самара, 2015 – с.157-160.
- 51.Коваленко, Ю.В. Послеоперационный рецидивный узловой (многоузловой) нетоксический зоб. / Ю.В. Коваленко, А.С. Толстокоров // Саратовский научно – медицинский журнал – том 7, номер 4, Саратов, 2011 – с. 975 -980.
- 52.Коваленко, Ю.В. Послеоперационный рецидивный узловой (многоузловой) нетоксический зоб. / Ю.В. Коваленко, А.С. Толстокоров // *Saratov Journal of Medikal Scientific Research*. 2001. Vol.7, № 4 с. 975-979.
53. Компрессионный синдром при заболеваниях щитовидной железы и способы ее коррекции /И.Н. Пиксин (и др.) //Материалы 22 (24) Российского симпозиума «Эндокринная хирургия 2003 -2014 гг.» (Санкт – Петербург, 11 -13 сентябрь, 2014). – СПб. : - с. 57 -58.
54. Кононенко, С.Н. Хирургическая тактика при доброкачественных узловых образованиях щитовидной железы /С.Н. Кононенко // Хирургия. – 2011. - № 11. – с. 24 -27.
- 55.Корымасов, Е.А. Выбор объема операции при токсическом зобе: приоритет морфологии или функции. / Е.А. Корымасов, С.А. Иванов, Ю.В. Горбунов // Материалы 3 -го Украинско - Российского симпозиума «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (с участием терапевтов – эндокринологов) (12 -14 сентября 2013 года, Запорожье) – Запорожье, 2013 – с.83 -85.
- 56.Котельникова, Л.П. Предикторы роста узлов при узловом коллоидном зобе. // Л.П. Котельникова, О.Е. Никонова // Клинические исследования, Пермский медицинский журнал, том XXIX, № 2, Пермь, 2012, с. 26 – 30.

57. Криволапов, Д.С. Выбор минимально инвазивных вмешательств на щитовидной железе / Д.С. Криволапов // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26 Российского симпозиума с международным участием (Ижевск, 29 – 30 сентября, 1 октября, 2016). – Ижевск, 2016. С. 128 -131.
58. Кротова, А.В. Качество жизни больных с узловым эутиреоидным зобом в отдаленном послеоперационном периоде / А.В. Кротова, И.В. Макарова // Аспирантский вестник Поволжья. -2015. - № 5 -6. - С. – 165 -169.
59. Кудлай, И.С. Некоторые аспекты реабилитации больных, оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы / И.С. Кудлай, С.И. Кожеватов, М.Н. Кудилов, Л.А. Капцова // Вестник МУЗ ГБ №2. - № 1, 2011, с. 53 -58.
60. Ляшенко, Е.А. Цитокиновый профиль у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Е.А. Ляшенко // Загальна патологія. Патологічна фізіологія. - Луганск, 2013. - Т. 8, № 1. - С. 127 – 131.
61. Макаров, И.В. Особенности клиники и тактики хирургического лечения болезни Грейвса у мужчин / И.В. Макаров, Р.А. Галкин, А.Ю. Сидоров, В.Ю. Шибанов, В.Е. Зайцев, Р.М. Романов // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26 Российского симпозиума с международным участием (Ижевск, 29 – 30 сентября, 1 октября, 2016). – Ижевск, 2016. С. 156 -158.
62. Макаров, И.В. Тактика хирургического лечения больных с заболеваниями щитовидной железы / И.В. Макаров, Р.А. Галкин, В.Я. Шибанов, Т.Х. Ахматалиев // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26 Российского симпозиума с международным участием (Ижевск, 29 – 30 сентября, 1 октября, 2016). – Ижевск, 2016. С. 158 -161.
63. Макаров, И.В. Тактика хирургического лечения больных с заболеваниями щитовидной железы / И.В. Макаров, Р.А. Галкин, Т.Х.

Ахматалиев // Международный научно – исследовательский журнал. – 2016. -№ 7-3 (49). – с. 77 – 80.

64.Мамчич, В.И. Особенности комплексной диагностики мелкоочаговых поражений щитовидной железы. / В.И. Мамчич, А.А. Рейти // Материалы 3 -го Украинско - Российского симпозиума «Современные аспекты хирургической эндокринологии»(с участием терапевтов – эндокринологов) (12 -14 сентября 2013 года, Запорожье) – Запорожье, 2013 – с.113 -115.

65.Мирошников, С.В. Объем операции и элементный статус как возможные причины рецидива узлового коллоидного эутиреоидного зоба. / С.В. Мирошников, Н.И. Слепых, И.Р. Кузнецов // Материалы XI Съезда хирургов Российской федерации, Волгоград, 2011, с. 232 -233.

66. Мирошников, С.В. Особенности адаптационных реакций у лиц с высоко- низконормальным уровнем тиреотропного гормона, проживающих на территории эндемичной по зобу. // С.В. Мирошников, С.В. Нотова, О.В. Кван // Вестник ОГУ, 2012, № 12, с. 293-297.

67.Мирошников, С.В. Особенности невротических реакций женщин с узловым коллоидным эутиреоидным зобом во взаимосвязи с элементами и нейроэндокринным статусом. / С.В. Мирошников, С.В. Нотова //

68. Мирошниченко, И.Е. Диагностика и лечение болезней щитовидной железы: информационный выпуск 4 /И.Е. Мирошниченко. – Днепропетровск: Б. и., 2013. – с. 2

69.Некрасов, Т.А. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно – сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе. / Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, О.В. Леденцова, Л.В. Казакова // Клиническая инструментальная эндокринология, том 10, № 4, Москва, 2014 – с.16 – 21.

70.Нотова, С.В. Сравнительная характеристика неспецифический адаптационных реакций у женщин с узловым коллоидным эутиреоидным

зобом и разнонормальным тиреоидным статусом. / С. В. Нотова, С.В. Мирошников, А.Б. Тимашева // Фундаментальные исследования, № 10, 2013, с. 276 – 280.

71. Овчинников, Е.А. Клинико – инструментальная диагностика и лечение экстравазального воздействия узловых образований щитовидной железы на магистральные сосуды шеи: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Овчинников Егор Александрович. -Нижний Новгород, 2015 г. – с

72. Олифирова, О.С. Дифференциальная диагностика, хирургическая тактика и послеоперационная реабилитация при многоузловых образованиях щитовидной железы. / автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.27 / Олифирова Ольга Степановна. -Иркутск, 2009 г. – с.

73. Олифирова, О.С. Определение онкомаркеров при узловых новообразованиях щитовидной железы. / О.С. Олифирова, С.В. Кналян, Н.Н. Трынов// Материалы 3 -го Украинско - Российского симпозиума «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (с участием терапевтов – эндокринологов) (12 -14 сентября 2013 года, Запорожье) – Запорожье, 2013 – с.144 – 145.

74. Оценка отдаленных результатов хирургического лечения заболеваний щитовидной железы /В.В. Рыбачков (и др.) //Хирургия. – 2014. - № 6. – с. 21 -24.

75. Пампутис, С.Н. Дифференциальная диагностика заболеваний шеи в проекции щитовидной железы и прилежащих мягких тканях шеи / С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 25 -го Российского симпозиума с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 1-3 октября, 2015) – Самара, 2015 – с.187-194.

76. Петров, В.Г. Оптимизация тактики при узловом зобе на основе построения математической модели роста узлов. / В.Г. Петров, В.И.

- Колесов, С.И. Квашнина // Медицинская наука и образование Урала, № 1, 2010, с 75 -77.
- 77.Петров, В.Г. Четырехлетний опыт малоинвазивного лечения доброкачественных узловых образований щитовидной железы. / В.Г. Петров, А.А. Нелаева, Е.В. Антонова, Е.В. Моложавенко // Клиническая инструментальная эндокринология, том 10, № 4, Москва, 2014 – с.49 - 54.
- 78.Пиксин, И.Н. Стратификация тяжести компрессионного синдрома у больных с зобом. / И.Н. Пиксин, В.И. Давыдкин, А.В. Любицкий, А.В. Вилков, А.Г. Голубев // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 25 -го Российского симпозиума с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 1-3 октября, 2015) – Самара, 2015 – с.194-199.
79. Пинский, С.Б. Структура узловых образований в хирургии щитовидной железы / С.Б. Пинский, В.А. Белобородов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. - № 12. – с. 52-55.
80. Попов, О.С. Принцип персонализации техники и объема операции в улучшении результатов хирургического лечения пациентов с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы / О.С. Попов, В.Р. Латыпов, Н.И. Лян, Р.Я. Гейдаров // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26 Российского симпозиума с международным участием (Ижевск, 29 – 30 сентября, 1 октября, 2016). – Ижевск, 2016. С. 200 -204.
81. Ребров, Б.А. Роль тиреоидных гормонов в развитии фибрилляции предсердий при патологии щитовидной железы / Б.А. Ребров, Е.Е. Сорокина //Международный эндокринологический журнал. - Киев, 2014. - №3. - С. 34 -37.
- 82.Романовская, И.А. Качество жизни пациентов с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы в дооперационном периоде. / И.А. Романовская, Т.Б. Дубошина, М.Р.Аскеров // Современные аспекты

- хирургической эндокринологии: материалы 25 -го Российского симпозиума с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 1-3 октября, 2015) – Самара, 2015 – с.209-213.
83. Романчишен, А.Ф. Российские приоритеты в тиреоидной хирургии XIX – начала XX веков /А.Ф. Романчишен, К.В. Вабалайте. – Спб.: ООО «Типография Феникс», 2013. С. - 198.
84. Рябченко, Е.В. Показания к хирургическому лечению больных с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит с узлообразованием» /Е.В. Рябченко, И.Н. Шинкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. - № 1. - с. 141 -144.
- 85.Сахипов, Д.Р. Дифференцированная тактика при хирургическом лечении больных с диффузным токсическим зобом: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.01.17/ Сахипов Дамир Ренатович.- Самара, 2016 г.
- 86.Семенов, А.А. Тонкоигольная аспирационная биопсия при узловом зобе. / А.А. Семенов, Р.А. Черников, С.Л, Воробьев // с 509 -510
- 87.Семкина, Г.В. Оценка результатов лечения повторных ТАБ у пациентов с узловым коллоидным зобом (анализ собственных данных и обзора литературы). / Г.В. Семкина, А.Ю. Абросимов, Ф.М. Абдулхабирова, В.Э. Ванушко // Клиническая инструментальная эндокринология, том 10, № 2, Москва, 2014 – с.32 - 37.
- 88.Семкина, Г.В. Оценка результатов повторных ТАБ у пациентов с узловым коллоидным зобом (анализ собственных данных и обзор литературы). / Г.В. Семакина, А.Ю. Абросимов, Ф.М. Абдулхабирова // Клиническая и экспериментальная тиреодология, том 10, № 2, 2014, с. 32 -37.
- 89.Соколова, Е.И. Диагностические ошибки при микрокарциномах щитовидной железы. /Е.И. Соколова, А.И. Левина, Ю.К. Александров// Материалы 3 -го Украинско - Российского симпозиума «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (с участием терапевтов –

- эндокринологов) (12 -14 сентября 2013 года, Запорожье) – Запорожье, 2013 – с.198 – 200.
- 90.Стяжкина, С.Н. Коморбидность в хирургической практике / С.Н. Стяжкина, Т.Е. Чернышова, А.В. Леднева. – Saarbrucker, Deutschland LAP LAMBERT: Academic Publishing,2012. – 50 с.
- 91.Терещенко, И.В. Оптимизация терапии левотироксином после оперативного лечения заболеваний щитовидной железы. /И.В. Терещенко// Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 25 -го Российского симпозиума с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 1-3 октября, 2015) – Самара, 2015 – с.231-237.
- 92.Тарбеева, Н.С. Функциональные и структурные изменения сердечно – сосудистой системы при тиреотоксической кардиомиопатии и качество жизни больных: дисс. ...канд. мед. наук (Н.С. Тарбеева – Пермь, 2015, с. – 194.
93. Трошина, Е.А. Гены – кандидаты тиреоидной патологии / Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, Н.В. Галкина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2005. -№ 1. – с. 4 -16.
- 94.Трошина, Е.А. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба. / Е.А. Трошина, Н.Ю. Свириденко, В.Э. Ванушко, П.О. Румянцев, В.В. Фадеев // Клиническая инструментальная эндокринология, том 10, № 3, Москва, 2014 – с. 8-19.
95. Ульянова, А.Е. Возможности комплексного УЗИ в дифференциальной диагностике и ведении больных с узловыми образованиями щитовидной железы / А.Е. Ульянова, Л.Л. Ярченкова // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 4. – с. 49 -54.

96. Ульянова, А.Е. Изменение региональной гемодинамики при узловом зобе железы / А.Е. Ульянова, Л.Л. Ярченкова // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т.55, № 1. – с.11-14.
- 97.Фадеев, В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. /В.В.Фадеев. – М.: издательский дом Видар – М, 2005 г, с. -240.
98. Фадеев, В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по лечению гипотиреоза. / В.В. Фадеев// Клиническая инструментальная эндокринология, том 10, № 4, Москва, 2014 – с. 9-20
99. Фадеев, В.В. Узловой зоб: дискуссионные проблемы и негативные тенденции клинической практики: клиническое эссе / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2007. -№ 3. – с. 5 -14.
100. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса – Базедова, узловой (многоузловой) зоб), 2014 г. [http:// www. endocrincentr. ru](http://www.endocrincentr.ru) (public) consenss (932) (дата обращения 29.12.2014)
- 101.Хазиев, В.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения узловой патологии щитовидной железы / В.В. Хазиев // 100 избранных лекций по эндокринологии / под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчуна, И.М. Ильиной. – Харьков: С.А.М., 2009. – с. 520 -526.
102. Черников, Р.А. Узловой зоб (эпидемиология, методы выявления, диагностическая тактика). / Р.А. Черников, С.Л. Воробьев, И.В. Слепцов //Клиническая и экспериментальная тиреодология, том 9, № 2, Санкт – Петербург, 2013, с 29 -35.
103. Чернышева, Т.Е. Геронтологические вопросы тиреодологии. Учебное пособие, Ижевск, 2009, с.
104. Шулутко, Б.И. Внутренняя медицина. Руководство для врачей / Б.И. Шулутко. – М: Медицина, 1999. – 1000 с.

105. Щитовидная железа /Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, М.Н. Покрмеян, И.Б. Решетников: под редакцией А.Л. Верткина. – М.: ЭКСМО, 2016, с. -126.
106. Эндокринная хирургия, № 3, Москва, 2014 – с. 23-27.
107. Эндокринология / Под редакцией Н.Лавина. – М: Практика, 1999. – 1128 с.
108. Юрьева, Е.В. Актуальность определения гормонов тиреоидной панели в кардиологической практике / Е.В. Юрьева, Г.В. Степанова, В.Н. Михайлов, С.Н. Григорьева // Здоровоохранение Чувашии. – Чебоксары. – 2013. - №3 (35). – с. 48-50.
109. Яглова, Н.В. Молекулярно – биологические аспекты моделирования аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / Н.В. Яглова, В.В. Яглов // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2014. - № 4. – с. 14 -22.
110. Якубовский, С.Н. Малоинвазивная хирургия в лечении узлового зоба / С.Н. Якубовский, Г.Г. Кондратенко, Л.И. Данилова // Новости хирургии. – 2015. – Т.23, № 2. – с. 209 -216.
111. AACE/AME/ETA Thyroid Nodule Guidelines. Endocr Pract. 2010;16:1 -43.
112. Arning, C. Nonatherosclerotic disease of the cervical arteries: role of ultrasonography for diagnosis /C. Arning // Vasa. - 2001. - Vol. 30. - P. 160-167.
113. Asteria C., Giovanardi A., Pizzocaro A. et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. Thyroid 2008; 18:523-531
114. Bae U., Dighe M., Dubinsky T., Minoshima S., Shamdasani V., Kim Y. Ultrasound thyroid elastography using carotid artery pulsation: preliminary study. J Ultrasound Med 2007; 26:797-805

115. Bergenfelz, A. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients / A. Bergenfelz, S. Jansson, A. Kristoffersson // *Langenbecks Arch. Surg.* - 2008. - Vol. 393, №5.-P. 667-673.
116. Canbaz, H. Total thyroidectomy is safer with identification of recurrent laryngeal nerve / H. Canbaz, M. Dirlik, T. Colak // *J. Zhej. Univ. Sci. B.* - 2008. - Vol. 9, № 6. - P. 482-488.
117. Cappellani, A. The recurrent goiter : prevention and management / A. Cappellani, M. di Vita, A. Zanghi // *Ann. Ital. Chir.* - 2008. - Vol. 79, № 4. -P. 247-253.
118. Cappelli C., Castellano M., Pirola I. et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:27-31
119. Cappelli C., Pirola I., Cumetti D. et al. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:689-693
120. Chandrasekhar R., Ophir J., Krouskop T., Ophir K. Elastographic image quality vs. tissue motion in vivo. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32:847-855
121. Colak, T. Total versus subtotal thyroidectomy for the management of benign multinodular goiter in an endemic region / T. Colak, T. Akca A Kanik // *ANZJ Surg.* - 2004. - Vol. 74. - P. 974-978.
122. Dighe M., Bae U., Richardson M.L., Dubinsky T.J., Minoshima S., Kim Y. Differential diagnosis of thyroid nodules with US elastography using carotid artery pulsation. *Radiology* 2008; 248:662-669
123. Diongini, G. Current indications for thyroidectomy / (1. Diongini, R. Diongini, L. Bartalena // *Minerva Chir.* - 2007. - Vol. 62, Mi 5, - P. 359- 372.

124. Dossing, H. Long-term outcome following interstitial laser photocoagulation of benign cold thyroid nodules / H. Dossing, F.N. Bennedack, L. Hagedus // Eur. J. Endocrinol. - 2011. - Vol. 165, № 1. - P. 123-128.

125. Efremidou, E.I. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases / E.I. Efremidou, M.S. Papageorgiou, N. Liratzopoulos // Can. J. Surg. - 2009. - Vol. 52, №1.- P. 39-44.

126. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement / G.W. Randolph [et al] // Laryngoscope. — 2011. — JSfe 121.-P. 1-16.

127. Erbil, Y. The advantage of near-total thyroidectomy to avoid postoperative hypoparathyroidism in benign multinodular goiter / Y. Erbil, U. Barbaros, A. Salmaslioglu // Langenbecks Arch. Surg. - 2006. - Vol. 391, № 6. ~ P. 567- 573.

128. Hans-Joachim, A. Compression syndroms caused by substernal goiters / A. Hans-Joachim // Postgrad Med. J. - 1998. - № 74. - P. 327-329.

129. Harmon, J.V.Jr. Venous valves in subclavian and internal jugular veins. Frequency, position, and structure in 100 autopsy cases / J.VJr. Harmon, W.D. Edwards // Am. J. Cardiovasc. Pathol. - 1987. - Vol. 1. - P. 51-54.

130. Hebenstreit, H. Wandelder chirurgischen therapie bei benignen shilddruseerkrankungen - eiltu? Der chirurgischen taktik auf perioperative komplikationen / H. Hebenstreit, H. Papadi, G. Konrad // Acta Med. Aust. - 2000. - Vol. 27, № 2. - P. 45-48.

131. Ignjatovic, M. Early complications in surgical treatment of thyroid diseases: analysis of 2100 patients / M. Ignjatovic, V. Cuk, A. Ozegovic // Acta Chir. Jugosl. - 2003.-Vol. 50, № 3. - P. 155-175.

132. Itoh A., Ueno E., Tohno E. et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology 2006; 239:341-350

133. Kwak J.Y., Kim E.K., Kim H.J., Kim M.J., Son E.J., Moon H.J. How to combine ultrasound and cytological information in decision making about thyroid nodules. *Eur Radiol* 2009; 19:1923-1931
134. Lee S, Skeleton TS. The biopsy – proven benign thyroid nodule: Is long – term follow – up necessary? *Jam Coll Surg.* 2013;1:8/.
135. Lehwald, N. Standard-radical vs. function - preserving surgery of benign nodular goiter - a sonographic and biochemical 10-year follow-up study / N. Lehwald, K. Cupisti, H.S. Willenberg // *Langenbecks Arch. Surg.* - 2009. - Vol. 394, № 2. - P. 279-283.
136. Lozano-Gymez, M.J. Hemithyroidectomy in a unilateral goiter : a valid therapeutic option. Review of the contralateral hemithyroid ten years after treatment / M.J. Lozano-Gymez, J.M. Sanchez-Bianco, M. Vdzquez-Moryn // *Cir. Esp.* - 2006. - Vol. 80, № 5. - P. 23-26.
137. Mack, E. Management of patients with substernal goiters / E. Mack // *Surg. Clin. North Amer.* -<1995. - Vol. 75, № 3. - P. 377-394.
138. Mishra, A. Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region / A. Mishra, A. Agarwal, G. Agarwal // *Wld J. Surg.* - 2001. - Vol. 25.-P. 307-310.
139. Moalem, J. Treatment and prevention of recurrence of multinodular goiter : an evidence-based review of the literature / J. Moalem, I. Sun, Q.Y. Duh // *Wld J. Surg.* - 2008. - Vol. 32, № 7. - P. 1301-1312.
140. Moon W.J., Jung S.L., Lee J.H. et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. *Radiology* 2008; 247:762-770
141. Offset reduction in MR velocity measurements / M.P. Rolf [et al.] // *Eur. Radiol;* - 2007. - Vol. 18, № 4. _ p. 427-439.

142. Olson, S.E. Symptomatic benign multinodular goiter: unilateral or bilateral thyroidectomy? / S.E. Olson, J. Starling, H. Chen // *Surg.* - 2007. - Vol. 142, №4.-P. 458-461.
143. Osmolski, A. Complications in surgical treatment of thyroid diseases Article in Polish / A. Osmolski, Z. Frenkie, R. Osmolski // *Otolaryngol. Pol.* - 2006. % Vol. 60.-P. 165-170.
144. Peltova V. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in the rat testis after cigarette smoke inhalation or administration of polychlorinated biphenils or poly-chlorinated naphtalens/ Peltova V., Mantyla E., Huhtaniemi I. etal. // *J Andrology.* - 2004. V. 15. - P. 353-361.
145. Perez-Ruiz, L. Isthmectomy: a conservative operation for solitary nodule of the thyroid isthmus / L. Perez-Ruiz, S. Ros-Lopez, M. Gudelis // *Acta Chir. Belg.* - 2008. - Vol. 108, № 6. - P. 699-701.
146. Positional dyspnea and tracheal compressions indications for goiter resection / M.T. Stang [et al.] // *Arch. Surg.* - 2012. - № 147 (7). - P. 621-626.
147. Rago T., Santini F., Scutari M., Pinchera A., Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2917-2922
148. Ramstadt, B. Thyroid surgery in Burkina faso, west Africa: experience from a surgical help program / B. Ramstadt // *Wld J. Surg.* - 2008. - Vol. 32, № 12.-P. 2627-2630.
149. Rochman, C. Carotid artery disease: selecting the appropriate asymptomatic patients for intervention / C. Rochman, T. Riles // *Perspect. Vase. Surg. Endovasc. Ther.* - 2010. - Vol. 22. - № 1. - P. 30-37.
150. Raparia K. Clinical outcomes for “suspicious” category in thyroid fine-needle aspiration biopsy: patient’s sex and nodule size are possible

- predictors of malignance/ Raparia K., Min SK., Mody DR et al.// Arch. Pathol. Lab. Med.- 2009.- 13.-p. 787-790
151. Ron E. Thyroid cancer incidence among people living in areas contaminated by radiation from the Chernobyl accident // Health Phys. - 2007. - Vol. 93.- №5.-P. 502-511
152. Sakorafas G.H. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery: an underappreciated complication of thyroidectomy/ Sakorafas G.H., Stafyla V., Bramis C., Kotsifopoulos N., Kolettis T., Kassaras G.// World J. Surg.- 2005.-№ 29.-p. 1539-1543
153. Scerrino, G. Non-toxic multinodular goiter: which surgery? / G. Scerrino, G. Salamone, M.A. Farulla // Ann. Ital. Chir. - 2001. - Vol. 72.1 P. 647- 651.
154. Seiberling K.A., Dutra J.C., Grant T., Bajramovic S. Role of intrathyroidal calcifications detected on ultrasound as a marker of malignancy. Laryngoscope 2004; 114:1753-1757
155. Serpell, J.W. Safety of total thyroidectomy // ANZJ. Surg. - 2007. - Vol. 77, № 1,2.-P. 15-19.
156. Singh RS, Wang HH. Timing of repeat thyroid fine – needle aspiration in the management of thyroid nodules. Acta Cytologica.2011,55: 544- 548.
157. Sonographically guided ethanol sclerotherapy for benign thyroid cysts in patients / Yong Soo Cho [et al.] // AJR. - 2000. - № 174. | P. 213-216.
158. Suslu N. Is the insertion of drains after uncomplicated thyroid surgery always necessary?/ Suslu N. , Vural S. , Oncel M. et al. // Surg. Today, 2006.- 36.- p. 215-218
159. Surgical management of substernal goiter: analysis of 237 patients / G. Torre [et al.] // Am. Surg. - 1995. - № 9. | P. 826-831.

160. Suzuki, T. Intraoperative photodynamic detection of using 5-aminoleoulinic acid / T. Suzuki, T. Numata, M. Shibuya // *Laryngoscope*. - 2011. -№ 121.-P. 1462-1466.
161. Taneri, F. Prospective analysis of 518 cases with thyroidectomy in Turkey / F. Tanery, O. Kurukahvecioglu, B. Ege // *Endocrin. Regui*. - 2005. - Vol. 39.-P. 85-90.
162. The change in surgical practice from subtotal to near-total or total thyroidectomy in the treatment of patients with benign multinodular goiter / S. Tezelman [et al.] // *Wld J. Surg*. - 2009. - Vol. 33, № 3. - P. 400-405.
163. Thomas A., Fischer T., Frey H. etal. Real-time elastography: an advanced method of ultrasound first results in 108 patients with breast lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:335-340
164. Thomisch, O. Is primary total thyroidectomy justified in benign multinodular goiter? Results of a prospective quality assurance study of us hospitals offering different levels of care / O. Thomisch, C. Seculla, H. Dralle // *Chirurg*. - 2003. - Vol. 74, № 5. - P. 437-443.
165. Unalp, H.R. Does near total thyroidectomy offer advantage over total thyroidectomy in terms of postoperative hypocalcemia? / H.R. Unalp, Y. Erbil, T. Akguner // *Int. J. Sung*. - 2008. - Vol. 7, № 12. - P. 35-38.
166. Upper airways obstruction in 153 consecutive parients presenting with thyroid enlargement / N.J.L. Gittoes [et al.] // *BMJ*. - 1996. - № 312. - P. 484-486.
167. Vaiman, M. Subtotal and near total versus total thyroidectomy for the management of multinodular goiter / M. Vaiman, A. Nagibin, P. Hagag // *Wld J. Surg*. -2008. - Vol. 32*P. 1546-1551.
168. Van Isselt, J.W. The current status of radioiodine therapy for benign thyroid disorders / J.W. Isselt, A.J. Dongen // *Hell. J. Nucl. Med*. - 2004. - Vol. Tfi* P. 104-110.

169. Varghese T. Quasi-Static Ultrasound Elastography. *Ultrasound Clin.* 2009 Jul;4(3):323-338
170. Vincen, G. Thyroidectomy over a quarter of a century in the Belgian Ardennes: a retrospective study of 1207 patients // *Acta Chir. Belg.* - 2008. - Vol. 108. - № III P. 542-547.
171. Wang N., Xu Y., Ge C., Guo R., Guo K. Association of sonographically detected calcification with thyroid carcinoma. *Head Neck* 2006; 28:1077-1083
172. Walsh JP. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease/ Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al.//*Arch Intern Med*, 2005 – V.165 – P.2467 – 2472.
173. Zimmermann M.B. Iron Status influences the efficacy of iodine prophylaxis in goitrous children in Cote dlvoire/ Zimmermann M.B. // *Int J Vitam Res.* 2002. V. 72. - P. 19-25.
- 174.