

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ИДИАТУЛЛИН

Равиль Минахматович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
С ОПУХОЛЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УДМУРТСКОЙ
РЕСПУБЛИКЕ**

14.01.17 – хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Стяжкина Светлана Николаевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Чернышова Татьяна Евгеньевна

Ижевск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ОСЛОЖНЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Эпидемиология опухолей щитовидной железы.....	11
1.2. Патогенез опухолей щитовидной железы	14
1.3. Гистологическая классификация опухолей щитовидной железы.....	17
1.4. Диагностика опухолей щитовидной железы	20
1.5. Хирургическое лечение опухолей щитовидной железы	27
1.6. Осложнения хирургического лечения опухолей щитовидной железы	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	35
2.1. Клинический материал	35
2.2. Методы исследования.....	38
2.3. Статистическая обработка данных.....	43
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	44
3.1. Эпидемиология доброкачественных опухолей щитовидной железы в Удмуртской Республике	44
3.2. Эпидемиология злокачественных опухолей щитовидной железы в Удмуртской Республике	46
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	51
4.1. Причинные факторы развития послеоперационных осложнений хирургического лечения у пациентов с опухолями щитовидной железы.....	51
4.2. Клинико-функциональные особенности проявления гипокальциемии в послеоперационном периоде у пациентов с опухолями щитовидной железы	60
4.3. Клинико-функциональные особенности проявления нарушений подвижности голосовых складок гортани в послеоперационном периоде у пациентов с опухолями щитовидной железы	64
4.4. Лечебные и реабилитационные мероприятия при периоперационных осложнениях у пациентов с опухолями щитовидной железы	68

ГЛАВА 5. ПРЕДИКТОРЫ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	85
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваний эндокринных органов патология щитовидной железы (ЩЖ) по распространённости занимает одну из лидирующих позиций (Durante С., 2018). С конца прошлого века распространённость заболеваний ЩЖ неуклонно увеличивается (Дедов И.И., 2011). По литературным данным, тиреоидная патология выявляется у 15-40% населения РФ (Хазиев В.В., 2009; Черников Р.А., 2013; Заривчацкий М.Ф., 2014).

Особое внимание к проблеме узловых образований ЩЖ в большей мере связано с повсеместным ростом заболеваемости не только доброкачественной патологией ЩЖ, но и РЩЖ (Пинский С.Б., 2010; Каприн А.Д., 2018; Dal Maso L., 2011; Sanabria A., 2018).

В течение последних десятилетий уровень заболеваемости РЩЖ сохраняет стабильную тенденцию к росту. Несмотря на то, что в структуре всех злокачественных новообразований доля РЩЖ составляет около 1-3%, в структуре злокачественной патологии эндокринных органов РЩЖ занимает доминирующую позицию (Голивец Т.П., 2015; Каприн А.Д., 2018).

Несмотря на невысокую смертность, заболевания ЩЖ в силу своей распространённости и разнообразия клинических форм занимают особое место среди медико-социальных проблем современности, существенно влияя на качество жизни пациентов, что является одним из основных критериев значимости патологии (Безруков О.Ф. 2014; Ильин А.А., 2004; Романчишен А.Ф. 2014).

Вопросы лечения узлового поражения ЩЖ являются одной из значимых проблем современной эндокринной хирургии (Заривчацкий М.Ф., 2011; Романчишен А.Ф., 2017). Несмотря на разработанность методик операций на ЩЖ, в техническом плане тиреоидная хирургия обладает определенными сложностями, что связано с нахождением ЩЖ вблизи с важнейшими анатомическими структурами шеи, которые обладают малыми размерами и

вариантами различного топографического расположения (Романчишен А.Ф., 2009; Кухтенко Ю.В., 2015; Вабалайте, К.В. 2018; Белоконев В.И, 2020; Naugen V.R., 2016).

Рост заболеваемости опухолями ЩЖ приводит к росту числа выполняемых хирургических вмешательств, как основного метода лечения, что в свою очередь влечет за собой повышение частоты развития осложнений. Послеоперационные осложнения хирургического лечения опухолей ЩЖ являются довольно серьезной и частой проблемой современной тиреодологии (Валдина Е.А., 2005; Тотоева З.Н., 2014). По данным Giordano D., частота специфических осложнений, то есть непосредственно связанных с операцией на ЩЖ, достигает 52% (Giordano D., 2012).

Одними из характерных осложнений хирургических вмешательств на ЩЖ являются параличи и парезы гортани, основной причиной которых, в 90% случаев, является повреждение гортанных нервов: верхнего и возвратного. В многочисленных работах подчеркивается, что повреждение гортанных нервов во время операций на ЩЖ встречается в 1-23% (Романчишен А.Ф., 2009; Ильичева Е.А., 2011; Готовяхина Т.В., 2014; Паршин В.Д., 2016; Simpson W.J., 1987). Наиболее частыми проявлениями этого осложнения являются дисфония и затруднение дыхания. При двусторонних парезах гортани с развитием декомпенсированного стеноза, приводящего к асфиксии, возникает необходимость трахеостомии (Романчишен А.Ф., 2014; Готовяхина Т.В., 2014).

Послеоперационные нарушения функции околощитовидных желез (ОЖ) занимают основное место в структуре причин, вызывающих гипопаратиреоз (Edafe O., 2014; Ritter K., 2015). По литературным данным, значительно чаще, в 0,9–68% случаев, встречается транзиторный гипопаратиреоз, разрешающийся в течение полугода после операции, чем стойкий, который определяется в 5-10% наблюдений (Зенкова А.В., 2010; Хрыщанович В.Я., 2010; Asari R., 2008).

В литературе значительное внимание удалено вопросам послеоперационного гипопаратиреоза, несмотря на это до настоящего времени

спорным остается вопрос относительно факторов, которые способствуют развитию подобного осложнения (Kakava K., 2016).

Недооценка частоты послеоперационных осложнений, их позднее выявление, несвоевременно начатое лечение приводят к формированию стойких нарушений, существенно утяжеляющие течение послеоперационного периода и значительно снижающие удовлетворенность пациента жизнью. Уточнение причин осложнений, выделение факторов риска позволят разработать методы профилактики и определить рациональный алгоритм послеоперационного ведения пациентов (Романчишен А.Ф., 2014).

Оптимизация методов консервативной терапии пациентов, при сохраненной непрерывности ствола гортанного нерва с его преходящей ишемией за счет компрессии отеком мягких тканей, рубцовой тканью, либо с раздражением его кровью и лимфой позволит в значительной степени улучшить исходы лечения и повысить качество жизни пациентов с парезами мышц гортани. Также на данный момент остается нерешенным вопрос реабилитации пациентов с дыхательными нарушениями, при сохранении приемлемой голосовой функции.

Кроме того, до сегодняшнего дня нерешенным остается вопрос относительно выполнения профилактической центральной лимфодиссекции (ЦЛ), нет единого мнения в плане объеме лимфодиссекции при РЦЖ (Румянцев П.О., 2015; Романчишен А. Ф., 2017; Вабалайте, К.В. 2018; Sturgeon C., 2016; Lim Y.C., 2016).

Таким образом, весьма целесообразным и важным представляется совершенствование подходов к тактике хирургического лечения у пациентов с опухолями ЩЖ для снижения числа послеоперационных осложнений и улучшения качества жизни, что определяет актуальность темы исследования в научном и практическом отношении.

Цель работы: улучшение результатов хирургического лечения у пациентов с опухолями щитовидной железы путем оптимизации лечебного и реабилитационного алгоритма при периоперационных осложнениях.

Задачи исследования

1. Оценить эпидемиологическую характеристику доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы в Удмуртской Республике за последние 10 лет.
2. Установить причинные факторы развития послеоперационных осложнений хирургического лечения у пациентов с опухолями щитовидной железы.
3. Изучить клинико-функциональные особенности проявления нарушений подвижности голосовых складок гортани и гипокальциемии в послеоперационном периоде у пациентов с опухолями щитовидной железы
4. Оценить эффективность применения сочетания введения дексаметазона с транексамовой кислотой в отношении объема и длительности лимфорей у пациентов с опухолями щитовидной железы.
5. Выявить предикторы лимфогенного метастазирования рака щитовидной железы в региональные лимфатические узлы.

Научная новизна исследования

1. Впервые дана эпидемиологическая характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы с определением прироста и прогноза развития заболеваемости в Удмуртской Республике за последние 10 лет.
2. В работе на значительном клиническом материале приведены обобщенные результаты обследования и хирургического лечения пациентов с опухолями щитовидной железы.
3. Установлены причинные факторы, способствующие развитию осложнений у пациентов после операций по поводу опухолей щитовидной железы.
4. Определены клинико-функциональные особенности проявлений специфических послеоперационных осложнений хирургического лечения опухолей щитовидной железы в различные сроки.

5. Обоснована необходимость проведения мониторинговой компьютерной пульсоксиметрия у пациентов с опухолями щитовидной железы с целью объективизации гипоксемии.

6. Впервые предложен способ профилактики и лечения лимфореи у пациентов, перенесших лимфодиссекции по поводу онкологических заболеваний (патент РФ № 2721781 от 27.11.2019).

7. Выявлены основные предикторы лимфогенного метастазирования в региональные лимфатические узлы при раке щитовидной железы.

Научно-практическая значимость работы

1. Выявлены территориальные особенности распространенности патологией щитовидной железы в Удмуртской Республике, с выделением зон повышенного риска.

2. Определен прогноз заболеваемости раком щитовидной железы на ближайшие 5 лет, что может быть использовано в проведении организационных и профилактических мероприятий.

3. Выявлены факторы, повышающие риск развития послеоперационных осложнений хирургического лечения у пациентов с опухолями щитовидной железы, установлена возможность прогнозирования развития осложнений.

4. На основании предложенного комплекса мероприятий усовершенствован алгоритм послеоперационного ведения пациентов с осложнениями хирургического лечения по поводу опухолей щитовидной железы.

5. Определены предикторы лимфогенного метастазирования рака щитовидной железы в региональные лимфатические узлы.

Положения, выносимые на защиту

1. На развитие послеоперационных осложнений у пациентов с опухолями щитовидной железы оказывают влияние следующие факторы: высокий индекс массы тела, наличие фонового аутоиммунного тиреоидита,

большая продолжительность операции, большой объем операции на щитовидной железе и региональных лимфатических узлах.

2. Мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия в сочетании с данными ларингоскопического исследования позволяет объективизировать нарушение функционального состояния дыхательной системы при послеоперационных осложнениях у пациентов с опухолями щитовидной железы.

3. Включение в схему терапии у пациентов с опухолями щитовидной железы сочетания введения дексаметазона с транексамовой кислотой позволяет сократить объем и длительность послеоперационной лимфореи.

4. Основными предикторами лимфогенного метастазирования рака щитовидной железы в региональные лимфатические узлы являются следующие: мужской пол, возраст, размеры опухоли щитовидной железы, степень инвазии опухолью капсулы щитовидной железы.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность хирургического отделения БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» г. Ижевск, БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко МЗ УР» г. Ижевск, медицинского центра ООО «Вита-Д» г. Чайковский Пермский край. Основные положения работы внедрены в учебный процесс кафедры факультетская хирургия, кафедры хирургических болезней с курсом анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XXVIII Российском симпозиуме по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения» (Саранск, 2018), XXIX Российском симпозиуме по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения» (Казань, 2019), IX Межрегиональной межвузовской научно-практической

конференции молодых ученых и студентов «Современные аспекты медицины и биологии» (Ижевск, 2020), еженедельных научно-практических конференциях БУЗ УР «РКОД им. С.Г. Примушко МЗ УР» (Ижевск, 2019, 2020), VI конференции молодых ученых, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии» (Обнинск, 2020)

Публикации

По теме исследования опубликовано 21 работа в общероссийских медицинских журналах, из них 8 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ, в том числе 1 – в журнале, входящем в МБД Scopus. Получен патент РФ № 2721781 (от 27.11.2019) на способ профилактики и лечения длительной лимфореи у пациентов, перенесших лимфодиссекцию по поводу онкологических заболеваний, получено свидетельство о регистрации рационализаторского предложения № 04.20 ИГМА от 23.03.2020.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора заключался в обзоре современной литературы по теме исследования, сборе и анализе клинического материала, статистической обработке результатов, непосредственном участии в операциях, курации пациентов, написании научных работ, разработке нового способа лечения лимфореи у пациентов, перенесших лимфодиссекцию.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописи, состоит из введения, обзора научной литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация содержит 26 рисунков и 22 таблицы. Библиографический список включает 192 источника, из них 90 – отечественных и 102 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ОСЛОЖНЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология опухолей щитовидной железы

В структуре заболеваний эндокринной системы патология ЩЖ по распространённости занимает одну из лидирующих позиций (Durante С., 2018). С начала 90-х годов распространённость заболеваний ЩЖ неуклонно увеличивается (Дедов И.И., 2011). По литературным данным, тиреоидная патология выявляется у 15-40% населения РФ (Хазиев В.В., 2009; Черников Р.А., 2013; Заривчацкий М.Ф., 2014).

Первое место в структуре заболеваний ЩЖ занимает узловатая патология: узловатый зоб, узловатая гиперплазия, доброкачественные и злокачественные опухоли ЩЖ (Трошина Е.А., 2018; Russ, G., 2014). Среди узловатых заболеваний ЩЖ на коллоидный зоб приходится около 80–85%, на аденомы – 10-15%; на злокачественные опухоли – 1-5% (Пинский С.Б., 2010; Ванушко В.Э., 2012; Brito J.P., 2013). По данным других авторов доля доброкачественных опухолей в структуре заболеваний ЩЖ составляет 12-30% (Кузнецов Н.А., 2002; Кияев А.В., 2004; Привалов В.А., 2005; Афанасьева З.А., 2009; Черников Р.А., 2009). На сегодняшний день узлы ЩЖ являются распространённой медико-социальной проблемой. Эпидемиологические исследования, проведенные в регионах с достаточным содержанием йода, показали, что распространённость пальпируемых узлов ЩЖ составляет 5-10% у женщин и 1-2% у мужчин (Трошина Е.А., 2006; Welker M.J., 2003). Благодаря ультразвуковому исследованию (УЗИ) с высоким разрешением узлы ЩЖ обнаруживаются у 19-68% населения, с более высокой частотой у женщин, при аутопсии узлы ЩЖ выявляются у 85% женщин и 65% мужчин (Ли С.Л., 2003; Стяжкина С.Н., 2015; Tan G.H., 1997; Guth S., 2009).

Особое внимание к проблеме узловых образований ЩЖ в большей мере связано с повсеместным ростом заболеваемости не только доброкачественной патологией ЩЖ, но и рака щитовидной железы (РЩЖ) (Пинский С.Б., 2010; Каприн А.Д., 2018; Dal Maso L., 2011). С увеличением возраста частота выявления узлов ЩЖ возрастает, так у детей обнаружение узлов ЩЖ является редкостью, а в пожилом и старческом возрасте до 80% людей имеют узлы (Бубнов А.Н., 2002; Кухтенко Ю. В., 2016).

В последние годы отмечена тенденция к росту заболеваемости аденомами ЩЖ, увеличения количества случаев с множественными аденомами, с сочетанными патологиями: аутоиммунным тиреоидитом, узловым зобом и раком (Аристархов В.Г., 2008; Пинский С.Б., 2010; Жукова Л.А., 2012; Рябченко Е.В., 2012). Клиническое значение узлов ЩЖ связано с необходимостью исключения РЩЖ, который встречается в 7–15% случаев в зависимости от возраста, пола, семейного анамнеза и других факторов (Романчишен А.Ф., 2003; Хамидуллин Р.Г., 2005; Hegedus L., 2004; Mandel S.J., 2004). По другим данным, частота карцином в структуре узловых изменений ЩЖ составляет 2-30%, наиболее часто указывается частота 5-7% (Благитко Е.М., 2003; Миронов С.Б., 2007; Brito J.P., 2013). В течение последних десятилетий уровень заболеваемости РЩЖ сохраняет стабильную тенденцию к росту. Несмотря на то, что в структуре всех злокачественных новообразований доля РЩЖ составляет около 1-3%, в структуре злокачественной патологии эндокринных органов РЩЖ занимает доминирующую позицию (Голивец Т.П., 2015; Каприн А.Д., 2018).

Несмотря на растущую заболеваемость РЩЖ в большинстве развитых стран, смертность от него снижается (Bragy F., 2019). Рост заболеваемости более выражен в индустриальных странах, таких как Канада, США и Япония, что характеризует РЩЖ как экологозависимое заболевание (Corsten M.J., 2015; Lim H., 2017; Sanabria A., 2018). В Украине, Беларуси и некоторых регионах Российской Федерации (РФ) рост заболеваемости РЩЖ среди лиц детского и молодого возраста связан с аварией на Чернобыльской атомной электростанции (Романчишен А.Ф., 2017; Ткаченко В.И., 2018). СП (стандартизированный

показатель) заболеваемости РЦЖ в РФ увеличился с 4,63 случаев на 100 тыс. населения в 2008 г. до 6,36 случаев на 100 тыс. населения в 2018 г. Таким образом, прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 37,4%. Среднегодовой темп прироста в РФ составил 3,2%. По данным МНИОИ им. П. А. Герцена, в абсолютных цифрах в 2018 году в России впервые в жизни заболело РЦЖ 13250 человек, средний возраст которых составил 54 года, максимум заболеваемости приходится на возраст 55 – 64 лет (Каприн А.Д., 2018). Между тем известно, что за последнее время РЦЖ «помолодел», около 10% случаев РЦЖ выявляются у пациентов моложе 21 года (Белобородов В.А., 2014). Смертность от РЦЖ в РФ в 2018 г. на оба пола составила 0,74 на 100 тыс. населения (Каприн А.Д., 2018).

Относительно причин растущей заболеваемости РЦЖ мнения научного сообщества разделилось. Некоторые ученые отводят главную роль в увеличении частоты выявления малых форм РЦЖ чувствительным методам исследования, таким как УЗИ, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии (Grodski S., 2008; Hoang J.K., 2015; Park S., 2016; Куо Е.Д., 2017), что подтверждается данными аутопсийных исследований, при которых микрокарциномы ЩЖ обнаруживаются в 2,9-39% случаев (Narach, H.R., 1985; Mazzaferri, E.L., 2012). По данным Я.Н. Шойхет, у людей без установленного при жизни РЦЖ в 12-36% наблюдений на вскрытии выявляются папиллярные микрокарциномы (Шойхет, Я.Н. 2005).

Другие авторы полагают, что увеличение частоты выявления высокодифференцированного РЦЖ происходит не только вследствие научно-технического прогресса в медицине, а также носит истинный характер (Kent W.D., 2007; Enewold L.R., 2011; Konturek A., 2016; Liu Y., 2017).

Нельзя не отметить, что опухоли ЩЖ существенно чаще развиваются у женщин, чем у мужчин (соотношение женщины: мужчины = 3:1), что обусловлено особенностями гормонального статуса женского организма, повышающего восприимчивость ЩЖ к этиологическим факторам (Yao R., 2011; Cossu A., 2013;). Стандартизированный показатель (СП) заболеваемости РЦЖ в

РФ в 2018 г. среди мужчин составил 2,9 на 100 тыс. населения, среди женщин – 13,7 на 100 тыс. населения, а показатели смертности – 0,3 и 0,4 на 100 тыс. населения соответственно (Каприн А.Д., 2018). Несмотря на меньшую встречаемость РЩЖ у мужчин, они более подвержены агрессивному его течению, с большим риском метастазирования в региональные лимфатические узлы (Точильников Г.В., 2004; Rahbari R., 2010).

Наиболее часто РЩЖ выявляется в начальной стадии, доля заболевших с опухолевым процессом I-II стадий доходит до 75,0 %, III стадии-15,4%. IV стадия - 8,5%. Таким образом, несвоевременность диагностики запущенных форм РЩЖ имеет место в 23,9% наблюдений (Каприн А.Д., 2018). Хорошо известно, что РЩЖ выявляется у мужчин на более поздней стадии, чем у женщин (Агеев И.С., 1987; Jonklaas J., 2012; Zahedi A., 2019).

Таким образом, неуклонный рост заболеваемости опухолями ЩЖ определяет актуальность дальнейшего изучения данной проблемы и разработку лечебно-диагностических подходов.

1.2. Патогенез опухолей щитовидной железы

На настоящее время определены следующие основные факторы, способствующие развитию опухолей ЩЖ: воздействие ионизирующей радиации (Берштейн Л.М., 2007; Александров Ю.К., 2010; Хитарьян А.Г., 2016; Безруков О.Ф., 2017; Fossa V.A., 2004; Shah J.P., 2012; Fiore M., 2019;), дефицит некоторых микроэлементов в окружающей среде (йода, меди, кобальта, селена) (Трошина Е.А., 2018; Alexander E.K., 2012; Immacolata C.N., 2018; Zimmermann M.B., 2015; Wang, P., 2015; Tammaro A., 2016), наследственные синдромы, генетические мутации (Румянцев П.О., 2009; Taccaliti A., 2011; Zolotov S., 2016), фоновая патология ЩЖ (Рябченко Е.В. 2012; Cooper D.S., 2009; Liang L., 2018).

Единственным бесспорным и полностью доказанным фактором, ответственным за риск развития опухолевой трансформации в ЩЖ, является ионизирующее излучение. Заболеваемость РЩЖ среди населения, которое подверглось ионизирующему излучению, в сравнении с общей популяцией в 1,3-5

раз выше. На долю облученных лиц в возрасте 0-17 лет приходится 25-36% всех случаев РЩЖ (Иванов, В.К., 2000; Кащеев В.В., 2015; Романчишен А.Ф., 2017; Черенько С.М., 2017; Ткаченко В.И., 2018;).

Гиперстимуляция ЩЖ, вызванная приспособительными механизмами, которые направлены на поддержание в организме необходимого уровня тиреоидных гормонов в регионах йодного дефицита, способствует развитию в ней гиперпластических процессов, которые могут выступать фоном для развития опухолей (Заридзе С., 2000; Трошина Е.А., 2012; Vanderpump M.P.J., 2011; Krejbjerg A., 2014;). Количество поступающего йода в организм человека способно не только стимулировать развитие РЩЖ, но и изменять соотношение его основных гистологических форм. Так дефицит йода может приводить к превалированию фолликулярного типа РЩЖ, а при проведении йодной профилактики, наоборот – папиллярного (Dong W., 2013; Kim H.J., 2017).

Показано, что определяющим в развитии РЩЖ является нарушение регуляции митоген-активируемой протеиназного и фосфатидилинозитол-3-киназного сигнальных путей. На сегодняшний день описаны гены, вовлеченные в патогенез более 90% случаев РЩЖ (Younis E., 2017). Основную роль в развитии РЩЖ играют мутации генов BRAF, RET, RAS, PTEN, APC, DICER1, MNG, TERT и наследственные синдромы: множественной эндокринной неоплазии 2А и 2В типа (МЭН 2А и 2В), Каудена и Гарднера (Румянцев П.О., 2009; Sakorafas G.H., 2008; Yehia L., 2019; Zolotov S., 2016; Younis E., 2017).

Большинство случаев дифференцированного РЩЖ вызваны мутациями генов BRAF и RAS (Young S.S., 2019). Мутации гена BRAF обнаруживают в 40-60% случаев папиллярного РЩЖ, мутации в генах RAS выявляют в 10-20% папиллярного РЩЖ и 40-50% фолликулярного РЩЖ (Knauf J.A., 2005; Mitsutake N., 2006).

В патогенезе развития спорадической и семейной форм медулярного РЩЖ определяющее значение имеют мутации протоонкогена RET. Высокая распространенность мутаций RET de novo (более 50%) была выявлена у пациентов с МЭН 2В и в меньшей степени у пациентов с МЭН 2А. Соматические

мутации RET могут быть обнаружены в опухолевой ткани у 40-60% больных спорадическим вариантом медуллярного РЩЖ (Guerra A., 2011; Taccaliti A., 2011).

По мнению А.Ф. Романчишен связь между фоновой патологией ЩЖ и риском развития злокачественных опухолей ЩЖ окончательно не выяснена (Романчишен А.Ф. 2009). Наиболее часто опухоли ЩЖ ассоциируется с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), зобом и аденомой (Cooper D.S., 2009; Liang L., 2018). В проведенном С. М. Kitahara et al. (2018) исследовании обнаружен повышенный риск развития дифференцированного РЩЖ у больных с гипертиреозом и АИТ, связь с гипотиреозом была менее выраженной (Kitahara С. М., 2018). L. Liang et al. (2018) в результате проведенного мета-анализа полагают, что наличие доброкачественных заболеваний ЩЖ может повышать риск развития РЩЖ, особенно при гипертиреозе (относительный риск = 3,89, 95% доверительный интервал = 1,69-6,08), гипотиреозе относительный риск = 2,72, 95% доверительный интервал = 1,04-4,41) и зобе (относительный риск = 22,18, 95% доверительный интервал = 12,09-32,28) (Liang L., 2018).

Противоположного мнения придерживается С.В. Яйцев, который обращает внимание на то, что не каждая гиперплазия ЩЖ предшествует развитию опухоли и, что РЩЖ может развиваться из одной клетки на неизменном участке ЩЖ (Яйцев С.В., 2007).

Вызывает интерес ассоциация РЩЖ с АИТ. В общей популяции населения аутоиммунные заболевания ЩЖ встречаются в 2-5% случаев. РЩЖ на фоне АИТ обнаруживается в 0,3-38% случаев, чаще у женщин (Рябченко Е.В., 2012; Cooper D.S., 2009; Mazokorakis E.E., 2010; Jankovic B., 2013). Механизмы этой связи еще полностью не изучены.

Ассоциация АИТ с РЩЖ является антителоспецифичной. G. Aziz et al. (2014) исследовав 2100 человек с узлами ЩЖ, обнаружили, что риск развития РЩЖ выше у лиц с повышенным уровнем антител к тиреоглобулину в сыворотке. Распространенность РЩЖ в этом проспективном исследовании составляла 11,5% (Azizi G., 2014).

В проведенном мета-анализе S. Moon et al. (2018) пациенты с папиллярным РЩЖ, ассоциированным с АИТ, демонстрируют более благоприятные клинико-патологические характеристики и лучший прогноз, чем пациенты без АИТ: снижение частоты лимфогенного и отдаленного метастазирования, увеличение безрецидивной продолжительности жизни (Moon S., 2018). Хотя механизм влияния АИТ на РЩЖ остается неясным, было предложено несколько гипотез. Тиреоглобулин и тиреопероксидаза являются основными мишенями при АИТ для Т-лимфоцитов, в результате иммунной реакции происходит разрушение клеток ЩЖ, при РЩЖ возможны подобные процессы с разрушением клеток опухоли (Latrofa F., 2008; Ehlers M., 2014; Loh K.C., 1999). Также была предложена генетическая теория возможного механизма защитных свойств АИТ от прогрессирования папиллярного РЩЖ, поскольку мутация BRAF V600E, маркер более агрессивного поведения при РЩЖ, реже выявлялась у пациентов с сопутствующим АИТ, чем у пациентов без АИТ (Zhang Q., 2016).

1.3. Гистологическая классификация опухолей щитовидной железы

В 2017 г. Международном агентством по изучению рака было выпущено 4-е издание Классификации ВОЗ опухолей эндокринной системы.

Согласно этой классификации к доброкачественным опухолям ЩЖ отнесены фолликулярная аденома (ФА), гиалинизирующая трабекулярная опухоль и другие инкапсулированные опухоли фолликулярного строения (Lloyd R.V., 2017).

ФА – моноклональная опухоль с фолликулярно-клеточным строением, характеризующаяся неизвизивным ростом в пределах своей фиброзной капсулы и отсутствием ядерной атипии. ФА может быть представлены нормо-, макро-, микрофолликулярными, солидными и трабекулярными структурными компонентами. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ-исследование) позволяет обнаружить экспрессию цитокератинов, тиреоглобулина, TTF-1 и PAX8, реже галектина-3, HBME-1. Индекс пролиферативной активности (Ki-67) составляет не более 5%. При молекулярно-генетическом исследовании в 30%

случаев обнаруживается соматическая мутация гена RAS, GNAS и TSHR (Абросимов А.Ю., 2018; Lloyd R.V., 2017).

К гиалинизирующим трабекулярным опухолям причисляют новообразования фолликулярного строения с наличием полигональных и вытянутых клеток, образующих трабекулярные структуры. Хронический тиреоидит может выступать фоном для развития гиалинизирующей трабекулярной опухоли. При ИГХ-исследовании обнаруживается экспрессия тиреоглобулина, TTF-1, MIB1. До 50% опухолевых клеток экспрессируют маркеры потенциала злокачественности (галектин-3, цитокератин-19 и HBME-1) (Lloyd R.V., 2017). Наиболее часто опухоль выявляется у женщин среднего возраста. В большинстве случаев для гиалинизирующих трабекулярных опухолей характерно благоприятное течение, но в то же время возможны случаи регионального и отдаленного метастазирования (Gowrishankar S., 2008).

В группу других инкапсулированных опухолей фолликулярного строения отнесены фолликулярные опухоли ЩЖ с неопределенным потенциалом злокачественности, занимающие промежуточную позицию между ФА и фолликулярным или папиллярным РЦЖ. Опухоли данной категории характеризуются сомнительными признаками инвазии капсулы и сосудов, неопределенной ядерной атипией папиллярного типа. Клетки опухолевой ткани экспрессируют тиреоглобулин, TTF-1, PAX8, галектин-3, HBME-1 и цитокератин-19 (Abrosimov A.Y., 2016). При молекулярно-генетическом исследовании выявляются точечные мутации гена RAS. Пациенты с опухолями данной группы при радикальном хирургическом лечении имеют благоприятный прогноз, но нуждаются в диспансерном наблюдении в плане исключения рецидивирования и метастазирования на отдаленных сроках. (Abrosimov A.Y., 2016; Nikiforov Y.E., 2016).

К злокачественным опухолям ЩЖ относятся папиллярный, фолликулярный, медуллярный, низкодифференцированный и анапластический РЦЖ (Lloyd R.V., 2017).

Наиболее распространенной формой РЩЖ является папиллярный рак, который встречается в 80-85% случаев. Папиллярный РЩЖ — это злокачественная фолликулярно-клеточная опухоль с ядерной атипией. Выделяют 15 его вариантов. Опухоли с полностью фолликулярным строением отнесены к фолликулярному варианту. Опухоли размером до 1 см выделены в группу папиллярных микрокарцином, характеризующихся в большинстве случаев субкапсулярным расположением. Вариант РЩЖ с фиброматозом выделен по причине наличия выраженного фиброзного компонента стромы. Многие исследователи отмечают, что прогноз для большинства пациентов является благоприятным, особенно при инкапсулированном варианте РЩЖ, характеризующегося низким риском отдаленного метастазирования и высокой выживаемостью, несмотря на наличие метастазов в региональные лимфатические узлы (Абросимов А.Ю., 2018).

Фолликулярный РЩЖ — злокачественная опухоль, развивающаяся из фолликулярного эпителия, отличается отсутствием признаков ядерной атипии, характерной для опухолевых клеток папиллярного РЩЖ. Выделяют минимально инвазивную, инкапсулированную ангиоинвазивную и широкоинвазивную категории фолликулярного РЩЖ. Среди всех типов РЩЖ фолликулярная карцинома по частоте занимает второе и выявляется у 10-15% больных. Постоянным признаком фолликулярного РЩЖ является инвазивный рост, при этом для фолликулярного рака характерен медленный рост и благоприятный прогноз. Более 5 лет живут 80%, более 10 лет - 70-75% больных (Lloyd R.V., 2017).

Злокачественные опухоли, развивающиеся из С-клеток ЩЖ, относятся к медуллярному РЩЖ. В структуре всех злокачественных опухолей ЩЖ на долю медуллярного рака приходится менее 2-3%, при этом более в 30% наблюдений наблюдаются врожденные и множественные опухоли, вызванные мутацией протоонкогена RET. Семейный медуллярный РЩЖ входит в состав синдрома MEN2. Медуллярный РЩЖ в составе MEN2А преимущественно выявляется в молодом возрасте, а медуллярная карцинома у больных с MEN2В

диагностируется в основном в младенческом и детском возрасте. Спорадический медуллярный РЩЖ наиболее часто диагностируется у пациентов в возрасте старше 50 лет. При ИГХ-исследовании выявляется экспрессия кальцитонина, хромогранина А, синаптофизина и TTF-1 (Кириянов Н.А., 2016; Abrosimov A.Y., 2016).

Крайне агрессивной опухолью ЩЖ является анапластическая карцинома, развивающаяся из недифференцированных клеток эпителиального происхождения с высокой скоростью пролиферативной активности. В течение первого года после выявления заболевания выживает 10-20% больных. Морфологически опухоль может представлять саркоматозный характер. ИГХ-исследование позволяет обнаружить экспрессию PAX8 (Abrosimov A.Y., 2016).

Промежуточную позицию между дифференцированным и недифференцированным РЩЖ занимает низкодифференцированный рак, характеризующийся фолликулярно-клеточным строением с конволютными ядрами, некрозом либо умеренной митотической активностью, без признаков, характерных для папиллярного РЩЖ. Низкодифференцированная и анапластическая карциномы составляют вместе 7-8% всех типов РЩЖ (Абросимов А.Ю., 2018).

1.4. Диагностика опухолей щитовидной железы

Особая значимость в диагностике опухолей ЩЖ принадлежит комплексному обследованию пациентов с применением субъективных и объективных методов исследования. Помимо сбора анамнеза, пальпаторного исследования ЩЖ и региональных лимфатических узлов для выявления принадлежности пациента к группе риска развития РЩЖ используются методы лабораторной, инструментальной и молекулярно-генетической диагностики (Волкова Н.И., 2016; Качко В.А., 2018; Naugen B.R., 2016; Russ G., 2017).

Лабораторные методы диагностики при выявлении узловых поражений ЩЖ включают определение уровня базального тиреотропного гормона (ТТГ) и кальцитонина крови. Определение уровней тироксина и трийодтиронина

проводится при пониженном уровне ТТГ, свободного тироксина - при повышенном уровне ТТГ (Bahn R.S., 2011; McLeod D.S., 2012). В диагностике медуллярного РЩЖ используется определение базального и стимулированного уровней кальцитонина, оценка которых существенно превосходит тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию (ТАПБ) (Allelein, S., 2017).

В настоящий момент из методов инструментальной диагностики заболеваний ЩЖ одним из самых точных является УЗИ. С помощью УЗИ возможно выявление образования ЩЖ размерами от 2–3 мм (Мартиросян, И.Т., 2006). УЗИ предоставляет возможность оценить местную генерализацию опухолевого процесса и состояние региональных лимфатических узлов для определения показаний к выполнению ТАПБ узловых образований ЩЖ и лимфатических узлов, осуществлять навигационный контроль за ее проведением (Приступюк А.М., 2013; Bonavita J.A., 2009; Alexander E.K., 2013).

Для систематизации подходов в диагностике узловой патологии ЩЖ с помощью УЗИ была предложена система EU-TIRADS (European Thyroid Imaging Reporting and Data System) (Horvath E., 2009; Russ G., 2017) (таблица 1.2).

Таблица 1.2.

Классификация EU-TIRADS

Диагностическая категория	Ультразвуковая картина	Риск злокачественности, %	Рекомендации
EU-TIRADS 1 – отсутствие узлов			
EU-TIRADS 2 – доброкачественное образование	анэхогенный узел (киста), губчатый узел	0	ТАПБ не показана
EU-TIRADS 3 – образование низкого риска злокачественности	образований изо- и гиперэхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами	2-4	ТАПБ показана при образованиях размеров ≥ 1 см

Продолжение таблицы 1.2.

Диагностическая категория	Ультразвуковая картина	Риск злокачественности, %	Рекомендации
EU-TIRADS 4 – образование среднего риска злокачественности	образования умеренно гипоэхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами	6-17	ТАПБ показана при образованиях размеров ≥ 1 см
EU-TIRADS 5 – образование высокого риска злокачественности	Образование хотя бы с 1 признаком злокачественности: гипоэхогенный узел, неправильная форма, нечеткие контуры, микрокальцинаты, переднезадний размер узла больше его ширины («выше, чем шире»).	26-87	ТАБ показана при образованиях размером ≥ 1 см. При образованиях размером < 1 см рекомендовано клиническое наблюдение

Существуют различные модификации классификации TIRADS, не имеющие существенных различий, наиболее распространены корейская, французская, украинская и чилийская (Качко В.А., 2018).

Использование категорий системы TIRADS может служить эффективным инструментом для стратификации риска малигнизации узловых образований ЩЖ и для определения тактики в отношении выполнения ТАПБ, что было подтверждено мета-анализом, проведенным X. Wei et al. (2016), согласно которому чувствительность данной диагностической опции составила 79%, специфичность - 71% (Wei X., 2016).

Ультрасонографическая эластография — это новая методика измерения эластичности тканей, в клинической эффективности или дополняющей роли которой в диагностике узлов ЩЖ имеются противоречия, требующие дальнейшего исследования (Стяжкина С.Н., 2017; Moon H.J., 2012).

Таким образом, использование УЗИ незаменимо в обнаружении непальпируемых узлов ЩЖ, однако метод является аппаратозависимым и операторозависимым и не позволяет с достаточной точностью дифференцировать злокачественную опухоль, определить метастатическое поражение региональных лимфатических узлов, в особенности в отношении микрометастазов в центральных лимфатических узлах шеи и, следовательно, не может быть использован в качестве единственного диагностического метода при планировании лечебной тактики (Качко В.А., 2018; Moon H.J., 2012; Alexander E.K., 2013;).

«Золотым стандартом» в диагностике узловых структур ЩЖ признано цитологическое исследование аспирата, полученного при ТАПБ под УЗ-контролем. Данный диагностический инструмент входит в большинство рекомендаций и протоколов ассоциаций эндокринологов, хирургов и онкологов различных стран мира как основной метод верификации доброкачественных и злокачественных опухолевых поражений ЩЖ и лимфатических узлов (Naugen V.R., 2016; Paschke R., 2017; Russ G., 2017). Количество ложноположительных результатов ТАПБ варьирует в пределах от 1,0 до 7,7%, количество ложноотрицательных результатов находится в пределах от 0,5 до 11,5%. По подсчетам ученых, чувствительность ТАПБ составляет 65–98%, специфичность находится в пределах 47–100%, положительная и отрицательная прогностические ценности составляют 52–98 и 89–96% соответственно (Baloch Z. W., 2008; Ali S.Z., 2010;).

В настоящее время применяются различные классификационные системы интерпретации цитологического исследования: the UK system, the Italian system, the Japan system (Качко В.А., 2018).

Для повышения диагностической точности цитологического исследования аспирационного материала из опухолей ЩЖ в 2009 г. была предложена система TBSRTC (The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology), пересмотренная в 2017 г. (Ali S.Z., 2010; Ali S.Z., 2018) (таблица 1.3).

Классификация TBSRTC

Диагностическая категория	Риск злокачественности, %	Рекомендации
I – неинформативный материал (недиагностический или неудовлетворительный – кровь, содержимое кисты или практически бесклеточный образец и др.)	5-10	Повторить ТАПБ под УЗ-контролем
II – Доброкачественное образование (доброкачественные фолликулярные новообразования, включая аденоматоидные узлы, коллоидные узлы, лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хашимото), гранулематозный (подострый) тиреоидит и др.)	0-3	Клиническое и ультразвуковое наблюдение
III – Фолликулярное поражение неопределенного значения (атипия неопределенного значения)	10-30	Повторить ТАПБ, молекулярно-генетическое тестирование или проведение гемитиреоидэктомии
IV – Фолликулярная неоплазия (подозрение на фолликулярную неоплазию)	25-40	молекулярно-генетическое тестирование или проведение гемитиреоидэктомии
V – подозрение на злокачественную опухоль (подозрение на папиллярную, медулярную, метастатическую карциному или лимфому и др.)	50-75	Тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия
VI – злокачественная опухоль (папиллярная, низкодифференцированная, медулярная, анапластическая, метастатическая карцинома или неходжкинская лимфома и др.)	97-99	Тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия

Правильная интерпретация результатов ТАПБ под УЗ-контролем с цитологическим исследованием позволяет снизить частоту нецелесообразного выполнения хирургических вмешательств и идентифицировать пациентов с высоким риском РЩЖ (Беляков И.Е., 2017; Ali S.Z., 2010).

Наряду с традиционным цитологическим исследованием в последние годы все чаще используется иммуноцитохимическое исследование. Это позволило увеличить информативность исследования до 80-90% (Березкина И.С., 2017).

Несмотря на вышеизложенное, в 15–30% случаев ТАПБ не способна точно подтвердить доброкачественность или злокачественность узла ЩЖ (Cooper D.S., 2009). Проблемы при интерпретации результатов ТАПБ возникают в отношении опухолей ЩЖ, относящихся к III–V диагностическим категориям системы Bethesda, что объясняется неясной цитологической картиной. По данным исследований S.Z. Ali et al. (2010), от 35 до 45% ТАПБ узлового образования ЩЖ остаются безрезультатными (Ali S.Z., 2010).

Тактика в отношении пациентов, узловое образования ЩЖ, которых по данным ТАПБ относятся к III–IV категории Bethesda, остается неопределенной (Ospina N.S., 2016). Повторное выполнение ТАПБ позволяет в 72–80% случаев уточнить характер узлового поражения ЩЖ (Naugen B.R., 2016). При неинформативности повторной ТАПБ, возможно выполнение диагностической операции в объеме гемитиреоидэктомии, либо диспансерное наблюдение (Бельцевич Д.Г., 2017; Gharib H., 2016; Cibas E.S., 2017). Срочное интраоперационное морфологическое изучение замороженного операционного материала после гемитиреоидэктомии может быть эффективным для верификации рака, особенно при папиллярном варианте у данной категории пациентов (Naumart M.R., 2008; Abu-Ghanem S., 2016; Naugen B.R., 2016). В то же время при диагностических операциях 85-90% опухолей ЩЖ оказываются доброкачественными. V.G. Cavalleiro et al. (2018) проанализировав исходы хирургического лечения 582 пациентов, узлы ЩЖ которых относились к категориям Bethesda III и IV, показали, что в узлах, классифицированных как

Bethesda III, процент злокачественности составил 16%, а в узлах Bethesda IV – 17% (Cavalheiro V.G., 2018).

Таким образом, требуются более точные методы диагностики, которые позволят стратифицировать риск злокачественности опухолей ЩЖ у данной категории больных.

С целью выявления синдрома компрессии трахеи, уточнения генерализации опухолевого процесса, возможно, применения КТ шеи и грудной клетки (Румянцев П.О., 2009; Подвизников С.О., 2019; Cooper D.S., 2009; Naugen B.R., 2016). Также для оценки распространенности РЩЖ пациентам выполняется видеоларингоскопии с оценкой подвижности голосовых складок (ГС) гортани (Румянцев О.П., 2009). Вопрос использования магнитно-резонансной томографии в диагностическом алгоритме при опухолях ЩЖ остается дискуссионным (Боберъ Е.Е., 2013).

По результатам проведенного A. Wale et al. (2014) мета-анализа, чувствительность и специфичность Тс-МВВ-сцинтиграфии при РЩЖ составили 96 и 46% соответственно, положительная прогностическая ценность визуальной оценки составила 34%, отрицательная - 97% (Wale A., 2014). Несмотря на низкую специфичность сцинтиграфии в первичной диагностике РЩЖ, метод незаменим при выявлении прогрессирования заболевания и для стратификации риска малигнизации (Михнин А.Е., 2007; Wale A., 2014).

Позитронно-эмиссионная томография позволяет обнаружить рецидив рака, определить локализацию регионарных и отдаленных метастазов. Согласно данным исследований, чувствительность и специфичность метода составляют 85 и 95% соответственно (Talbot J.N., 2006).

Дифференциальная диагностика опухолей ЩЖ, относящихся к категориям III–V классификации Bethesda по результатам цитологического исследования, может проводиться с применением молекулярно-генетического исследования мутаций в генах BRAF, RAS, RET и других генах (Бельцевич Д.Г., 2017; Gianoukakis A.G., 2011; Musholt T.J., 2010; Nikiforov Y.E., 2011; Cibas E.S., 2017; Paschke R., 2017).

L.M. Kelly et al. (2014) показали, что чувствительность теста с использованием молекулярной панели Thyroseq V2, включающей 15 генов, составила 90-91%, специфичность – 92-93%, положительная и отрицательная прогностическая ценности находились в пределах 77-83 и 96-97% соответственно (Kelly L.M., 2014). Однако применение молекулярно-генетических маркеров ограничено высокой стоимостью, ограниченной доступностью лабораторий с соответствующим техническим обеспечением. (Качко В.А., 2018).

Основным методом лечения опухолей щитовидной железы является хирургический, поэтому на тактических подходах к хирургическому лечению стоит остановиться подробнее.

1.5. Хирургическое лечение опухолей щитовидной железы

Вопросы лечения узловой патологии ЩЖ являются одной из значимых проблем современной эндокринной хирургии (Заривчацкий М.Ф., 2011; Романчишен Ф.А., 2017). Тактика ведения пациента с узловым поражением ЩЖ определяется совокупностью клинических, ультразвуковых и цитологических данных. При цитологически подтвержденном доброкачественном характере опухоли ЩЖ с бессимптомным течением возможно клиническое наблюдение с периодичностью раз в 1-2 года, в зависимости от ультразвуковой картины (Gharib H., 2016).

Сдавление доброкачественной опухолью ЩЖ окружающих структур с развитием дисфагии, дисфонии, боли или одышки, функциональная автономность, косметические дефекты являются показаниями для хирургического лечения (Бельцевич Д.Г., 2017; Фадеев В.В., 2014). Хирургическое лечение пациентов с опухолями, относящимися к IV, V и VI категориям классификации Bethesda, проводится с целью увеличения выживаемости (Бельцевич Д.Г., 2017; Naugen B.R., 2016; Cibas E.S., 2017;). Определение варианта хирургического вмешательства осуществляется в зависимости от степени поражения ЩЖ, при узловом зобе рекомендована гемитиреоидэктомия с перешейком, при многоузловом зобе – субтотальная тиреоидэктомия (Фадеев В.В., 2007; Бельцевич

Д.Г., 2016; Gharib H., 2016; Shin J.H., 2016). При наличии противопоказаний возможны альтернативные методы: малоинвазивные вмешательства (чрескожная склеротерапия, лазерная и радиочастотная абляция), терапия радиоактивным йодом (Gharib H., 2013).

На настоящее время не существует единого мнения в плане выбора объема хирургического лечения при РЩЖ (Пачес А.И. 1997; Гостимский А.В., 2014). На выбор варианта хирургического лечения оказывают влияние такие факторы, как: локализация, распространенность и гистологический тип первичной опухоли, степень вовлеченности регионарных лимфатических узлов (Романчишен А.Ф., 2009; Гервальд В.Я., 2014; Бельцевич Д.Г., 2017; Naugen V.R., 2016).

Большие размеры опухоли ЩЖ, ее экстра tireоидное распространение, наличие регионарных и отдаленных метастазов служит показанием к выполнению тиреоидэктомии, направленной на увеличение выживаемости больных (Фадеев В.В., 2014; Макаров И.В., 2016; Бельцевич Д.Г., 2017). Органосохраняющие операции в объеме гемитиреоидэктомии с перешейком позволяют снизить хирургическую травму и улучшить качество жизни больных папиллярным РЩЖ группы низкого риска (Matsuzu K., 2014).

До сегодняшнего дня нерешенным остается вопрос относительно выполнения профилактической центральной лимфодиссекции (ЦЛ), нет единого мнения в плане объема лимфодиссекции при РЩЖ (Романчишен А. Ф., 2009; Румянцев П.О., 2015; Вабалайте, К.В. 2018; Sturgeon C., 2016).

Лимфатические узлы клетчаточного пространства шеи подразделяются на 7 уровней (Randolph G. W., 2013). В хирургии РЩЖ представляют интерес VI группа, включающая претрахеальные, предгортанные и паратрахеальные лимфатические узлы, которые входят в состав центральной клетчатки. В состав боковой клетчатки шеи, удаляемой при РЩЖ, входят лимфатические узлы II-V уровней: верхне-яремные, яремно-двубрюшные, группа лимфатических узлов в области добавочного нерва, средне-яремные, ниже-яремные, яремно-лопаточно-подъязычные и лимфатические узлы в области заднего треугольника шеи (Randolph G. W., 2013). Д.Г. Бельцевич и соавторы (2017) рекомендуют выполнять

ЦЛ для повышения выживаемости больных при РЩЖ с метастазированием в лимфатических узлах VI уровня (Бельцевич Д.Г., 2017). Профилактическая ЦЛ способствует уточнению стадии заболевания, но не оказывает существенного влияния на прогноз заболевания, благодаря чему ее выполнение остается спорным вопросом (Racini F., 2006; Naugen B.R., 2016). Согласно Российским клиническим рекомендациям, выполнение профилактической ЦЛ с целью улучшения исходов лечения рекомендовано при местно-распространенной опухоли с наличием метастазирования в боковой клетчатке шеи (Бельцевич Д.Г., 2017; Подвязников С.О., 2019).

Фасциально-футлярная лимфодиссекция (ФФЛ) с удалением клетчатки II–V уровней шеи выполняется при выявлении лимфатических узлов этих зон с метастатическим поражением по результатам ТАПБ (Подвязников С.О., 2019).

Пациентам с медулярным РЩЖ с метастазированием в лимфатические узлы боковой клетчатки шеи рекомендована тиреоидэктомия с ЦЛ и ФФЛ (Бельцевич Д.Г., 2017; Stamatakos M., 2013). По литературным данным, метастазы РЩЖ в регионарных лимфатических узлах шеи выявляются в 35-80% случаях, недостаточное предоперационное обследование пациентов приводит к повторным операциям на лимфатических коллекторах шеи при обнаружении метастазов после рутинного морфологического изучения операционного материала, что сопровождается техническими трудностями и развитием осложнений в большем проценте случаев (Randolph G.W., 2012; Романчишен А. Ф., 2014; Naugen B.R., 2016). Многие авторы утверждают, что при папиллярном РЩЖ наиболее часто пораженными оказываются лимфатические узлы центральной зоны (Шевченко С.П., 2009; Шишков Р.В., 2009; Wang T.S., 2013).

По сообщениям Р.В. Шишков и соавторов (2009), у 64% пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу папиллярного РЩЖ, были обнаружены метастазы в лимфатических узлах яремных групп, метастазы в лимфатических узлах VI группы были выявлены у 45% пациентов (Шишков Р.В., 2009).

Исследования, проведенные С.П. Шевченко и соавторы (2009) при изучении частоты рецидивов РЩЖ, показали, что у больных папиллярным РЩЖ метастазы в лимфатических узлах VI уровня обнаруживались в 61,5% наблюдений. Авторы рекомендуют выполнять профилактическую ЦЛ при больших размерах папиллярного РЩЖ (Т3, Т4 по системе TNM) и при локализации процесса в нижнем полюсе ЩЖ (Шевченко С.П., 2009).

Известно, что наличие макроскопических метастазов РЩЖ в лимфатических узлах сопряжено с негативным влиянием на безрецидивную выживаемость (Zaydfudim V., 2008). В то же время в проведенном T.S. Wang et al. (2013) мета-анализе, показано, что микроскопические метастазы в регионарных лимфатических узлах не оказывают влияния на общую выживаемость и оказывают меньшее, чем макрометастазы влияние на безрецидивную выживаемость. Не зависимо от выполнения профилактической ЦЛ медиана частоты регионального рецидивирования РЩЖ составляет 2% при частоте микрометастазирования в лимфатических узлах центральной зоны 38-80% (Wang T.S., 2013).

П.О. Румянцев (2015) утверждает о нецелесообразности выполнения профилактической ЦЛ, как метода с низкой эффективностью, недоказанной онкологической результативностью и увеличивающего послеоперационные осложнения (Румянцев П.О., 2015).

Ряд ученых утверждают о повышении риска метастазирования РЩЖ в лимфатические узлы боковой клетчатки шеи, при наличии метастатического поражения лимфатических узлов VI группы (Чернышев В.А., 2008; Randolph G., 2012; Lim Y.C., 2016;).

А. Ф. Романчишен и соавторы (2013) указывают, что сочетание выполнения ЦЛ с интраоперационной биопсией лимфатических узлов IV и V групп при первичной операции повышает радикализм хирургического лечения РЩЖ, дает возможность определить показания к выполнению боковой шейной лимфодиссекции и спрогнозировать прогноз заболевания (Романчишен А.Ф., 2013).

1.6. Осложнения хирургического лечения опухолей щитовидной железы

Рост заболеваемости опухолями ЩЖ приводит к росту числа хирургических вмешательств, как основного метода лечения, что в свою очередь сопровождается повышением частоты развития осложнений. Послеоперационные осложнения хирургического лечения опухолей ЩЖ являются довольно серьезной и частой проблемой современной тиреологии (Валдина Е.А., 2005; Петров А.В., 2014; Тотоева З.Н., 2014). Несмотря на разработанность методик операций на ЩЖ, в техническом плане тиреоидная хирургия обладает определенными сложностями, что связано с нахождением ЩЖ вблизи с жизненно важными анатомическими образованиями шеи, которые обладают малыми размерами и вариантами различного топографического расположения (Попова Ю.В., 2005; Романчишен А.Ф., 2009; Вабалайте К.В., 2018; Белоконов В.И., 2020; Кухтенко Ю.В., 2015).

Послеоперационные осложнения тиреоидной хирургии подразделяются на специфические (тиреотоксический криз, повреждение гортанных нервов, гипопаратиреоз) и неспецифические (кровотечение, тромбоэмболические и гнойно-септические) (Романчишен А.Ф., 2009). Кровотечения возникают в 0,6-2,9% случаев (Романчишен А.Ф., 2012; Calo P.G., 2013). Согласно результатам проведенного В.Я. Хрыщанович и соавторы (2010) исследования 1291 пациента частота гнойно-септических осложнений составила 1,4% (Хрыщанович В.Я., 2011).

По данным Giordano D., частота специфических осложнений, то есть непосредственно связанных с операцией на ЩЖ, достигает 52% (Giordano D., 2012). Одними из характерных послеоперационных осложнений являются параличи и парезы гортани, основной причиной которых, в 90% случаев, является повреждения гортанных нервов: верхнего и возвратного. Многими авторами показано, что случаи поражения гортанных нервов при операциях на ЩЖ встречаются в 1-23% наблюдений (Попова Ю.В., 2005; Романчишен А.Ф., 2009; Ильичева Е.А., 2011; Готовяхина Т.В., 2014; Simpson W.J., 1987). Показано, что

радикальное хирургическое лечение больных РЦЖ сопровождается увеличением частоты повреждения гортанных нервов, вследствие выполнения ЦЛ (Романчишен А.Ф., 2013). Дополнительно частота пареза мышц гортани увеличивается на 13% за счет выявления нарушений подвижности ГС гортани оториноларингологами в амбулаторных условиях (Ильичева Е.А., 2011). При повторных операциях риск повреждения гортанных нервов возрастает до 62% (Мышкин К.И., 1991). Вследствие пареза гортани за счет уменьшения или полного выпадения двигательной функции гортанных мышц развиваются голосовые и дыхательные нарушения (Ильичева Е.А., 2011; Василенко Ю.С., 2013; Готовяхина Т.В., 2014). Выраженность и проявления этих нарушений зависят от многих факторов: степени денервации нервного волокна, положения парализованных складок гортани, компенсаторно-восстановительных механизмов, объема операции, лечебных мероприятий. Наиболее часто в результате травмы возвратного гортанного нерва (ВГН) развивается односторонний парез, который проявляется нарушением подвижности соответствующей ГС гортани, которая фиксируется (в 70-80% наблюдений) в парамедианном положении. При двусторонних парезах гортани с развитием в 85-90% случаев декомпенсированного стеноза, приводящего к асфиксии, возникает необходимость трахеостомии (Романчишен А.Ф., 2014; Готовяхина Т.В., 2014). Возможно бессимптомное протекание пареза мышц гортани, так в исследовании, проведенном Т.У. Farrag et al. (2006), у 32% пациентов после операций на ЦЖ отсутствовали субъективные и объективные голосовые нарушения (Farrag Т.У., 2006).

По некоторым данным, подвижность ГС восстанавливается в 3% случаев в течение года в случае сохранной анатомической непрерывности ВГН (Василенко Ю.С., 2013). По данным других авторов парез гортани является транзиторным в 34-86% случаев (Готовяхина Т.В., 2011; Ильичева Е.А., 2011). Помимо непосредственного повреждения нервных волокон причинами послеоперационного нарушения голосовой и дыхательной функций могут быть тракция ВГН, раздражение его кровью и лимфой, отек мягких тканей,

постинтубационные изменения гортани, эндокринные расстройства (Готовяхина Т.В., 2014; Романчишен А.Ф., 2014; Паршин В.Д., 2016; Page С., 2007).

В структуре причин гипопаратиреоза основная доля принадлежит послеоперационным нарушениям функции околощитовидных желез (ОЖ) вследствие нарушения кровоснабжения, повреждения или удаления желез (Кузнецов Н.С., 2012; Edafe O., 2014; Kakava K., 2016). Проявлением послеоперационного гипопаратиреоза является гипокальциемия, развивающаяся в течение суток после проведенной операции у 30–60% пациентов (Мокрышева Н.Г., 2016). По литературным данным, значительно чаще, в 0,9–68% случаев, встречается транзиторный гипопаратиреоз, разрешающийся в течение полугода после хирургического вмешательства, чем стойкий, который определяется в 5–10% наблюдений (Зенкова А.В., 2010; Asari R., 2008; Хрыщанович В.Я., 2010).

В литературе значительное внимание удалено вопросам послеоперационного гипопаратиреоза, несмотря на это до настоящего времени спорным остается вопрос относительно факторов, способствующих развитию подобного осложнения. Часть авторов считает, что молодой возраст, женский пол, большой объем операции (тиреоидэктомия с ЦЛ) влияют на развитие послеоперационного гипопаратиреоза (Мокрышева Н.Г., 2016; Edafe O., 2014; Kakava K., 2016), другие ученые утверждают об обратном (Asari R., 2008; Ritter K., 2015).

Недооценка частоты послеоперационных осложнений, их позднее выявление, несвоевременно начатое лечение приводят к формированию стойких нарушений, существенно утяжеляющие течение послеоперационного периода и значительно ухудшающие качество жизни пациентов. Уточнение причин осложнений, выделение факторов риска позволят разработать методы профилактики и определить рациональный алгоритм послеоперационного ведения пациентов (Романчишен А.Ф., 2014).

Оптимизация методов консервативной терапии больных, при сохраненной непрерывности ствола гортанного нерва с его преходящей ишемией за счет компрессии отеком мягких тканей, рубцовой тканью, либо с раздражением его

кровью и лимфой позволит в значительной степени улучшить исходы лечения и повысить качество жизни больных с парезами мышц гортани. Кроме того, на сегодняшний день остается нерешенным вопрос реабилитации пациентов с дыхательными нарушениями, при сохранении приемлемой голосовой функции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Клинический материал

В БУЗ УР «Республиканском клиническом онкологическом диспансере имени С. Г. Примушко МЗ УР», БУЗ УР «Первой республиканской клинической больнице» МЗ УР в период с 2017 по 2019 г. проведено хирургическое лечение по поводу узловых образований ЩЖ 278 пациентам.

В исследовании представлен анализ лечения 230 пациентов с патологией ЩЖ, оперированных в плановом порядке, в группу исследования вошли пациенты с узловым зобом, ФА, РЩЖ, получившие первичное хирургическое лечение.

Среди 230 пациентов, включенных в исследование, женщин оказалось 184 (80,0%), мужчин – 46 (20,0%), соотношение 4:1, что соответствует известным эпидемиологическим показателям заболеваемости тиреоидной патологией, свидетельствующим о большей подверженности заболеваниям ЩЖ женщин. Средний возраст пациентов составил $51,6 \pm 13,5$ лет (от 18 до 79 лет) (таблица 2.1).

Таблица 2.1.

Распределение пациентов по возрасту

Возраст	Пол		Всего
	женщины	мужчины	
До 20 лет	2 (1,1%)	1 (2,2%)	3 (1,3%)
21-30 лет	10 (5,4%)	2 (4,3%)	12 (5,2%)
31-40 лет	28 (15,2%)	7 (15,2%)	35 (15,2%)
41-50 лет	36 (19,6%)	8 (17,4%)	44 (19,1%)
51-60 лет	50 (27,2%)	13 (28,3%)	63 (27,4%)
61 -70 лет	44 (23,9%)	10 (21,7%)	54 (23,5%)
Старше 70 лет	14 (7,6%)	5 (10,9%)	19 (8,3%)
Всего	184 (100%)	46 (100%)	230 (100%)

Из исследования исключены пациенты, ранее переносившие хирургическое лечение по поводу заболеваний ЩЖ, пациенты, страдающие РЩЖ категории pT4b (по системе TNM).

У большинства пациентов имелась сопутствующая патология. Длительность заболевания определялась характером патологии ЩЖ. И находилась в пределах от 1 месяца до 16 лет, составив в среднем 19,6 месяцев. Преобладали пациенты РЩЖ – 175 (76,1%) человек. По поводу ФА оперировано 39 (16,9%), узлового зоба – 16 (7%) пациентов.

В структуре РЩЖ преобладала доля папиллярного варианта - 159 (90,8%) наблюдений. Наибольшее число пациентов было оперировано при размере первичной опухоли, соответствующей T1 - 101 (57,7%) пациент (таблица 2.2).

Таблица 2.2.

Распределение пациентов в зависимости от морфологической структуры РЩЖ

Гистологический вариант РЩЖ	Степень распространения РЩЖ по системе TNM, чел./%				Всего, (n=175) чел./%
	T1 (n=101)	T2 (n=26)	T3 (n=39)	T4 (n=9)	
Папиллярный	90/89,2	23/88,5	37/94,8	9/100	159/90,8
Фолликулярный	4/3,9	0/0	1/2,6	0/0	5/2,9
Медуллярный	7/6,9	3/11,5	1/2,6	0/0	11/6,3
Всего, чел./%	101/57,7	26/14,9	39/22,3	9/5,1	175/100,0

Все пациенты были разделены на две группы: 1 группа – пациенты с доброкачественными опухолями ЩЖ (55 человек со средним возрастом $55,1 \pm 11,7$ лет), 2 группа – пациенты с злокачественными опухолями ЩЖ (175 человек со средним возрастом $50,6 \pm 13$, лет). Пациенты с злокачественными опухолями ЩЖ в свою очередь были разделены на три группы в зависимости от вида лечения: 1 группа - 39 пациентов со средним возрастом $47,8 \pm 15,3$ лет, 2 группа – 101 пациент со средним возрастом $51,3 \pm 13,2$ лет и контрольную группу – 35 пациентов со средним возрастом $51,4 \pm 14,4$ лет. Пациенты 1 группы получали сочетание

введения дексаметазона 8 мг с транексамовой кислотой 1000 мл, пациенты 2 группы получали дексаметазон 8 мг, 3 группа пациентов являлась контрольной.

Типы хирургических вмешательств, выполненных у пациентов различных нозологических групп, представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3.

Распределение пациентов в зависимости от варианта хирургического лечения

Операции на ЩЖ	Узловой зоб (n=17)	ФА (n=38)	РЩЖ (n=175)	Всего (n=230)
Гемитиреоидэктомия	14 (82,3%)	36 (94,7%)	-	50 (21,7%)
Субтотальная резекция ЩЖ	1 (5,9%)	2 (5,3%)	-	3 (1,3%)
Тиреоидэктомия	2 (11,8%)	-	-	2 (0,9%)
Гемитиреоидэктомия с ПЛ	-	-	79 (45,1%)	79 (34,3%)
Тиреоидэктомия с ЦЛ	-	-	43 (24,6%)	43 (18,7%)
Гемитиреоидэктомия с ФФЛ	-	-	16 (9,1%)	16 (7%)
Тиреоидэктомия с ФФЛ	-	-	37 (21,2%)	37 (16,1%)

Из приведенной таблицы видно, что в структуре вариантов хирургического лечения узловых изменений ЩЖ преобладали органосохраняющие операции. При РЩЖ в основном выполнялась гемитиреоидэктомия с ПЛ (45,1%), реже - тиреоидэктомия с ЦЛ и ФФЛ (24,6% и 21,2% соответственно). В 94,7% наблюдений пациентам с ФА ЩЖ была выполнена гемитиреоидэктомия. В 82,3% наблюдений пациенты с узловым зобом перенесли гемитиреоидэктомию.

Длительность хирургического вмешательства находилась в пределах от 20 до 165 минут, в среднем - $59,3 \pm 33,2$ минут.

Все пациенты получали в послеоперационном периоде ТТГ-супрессивную или заместительную гормональную терапию L-тироксинном.

2.2. Методы исследования

Комплекс дооперационного обследования пациентов включал: сбор анамнеза, клиническое исследование, регистрацию антропометрических показателей (массы тела и роста), общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, уровень кальция сыворотки крови, электрокардиографию, исследование уровня гормонов ЩЖ (ТТГ, Т4, АТ к ТПО), УЗИ ЩЖ, региональных лимфатических узлов и органов брюшной полости, ТАПБ с цитологическим исследованием, рентгенография органов грудной клетки, при необходимости КТ шеи.

УЗИ проводили на аппаратах AccuVix XG фирмы «Samsung-Medison» (Южная Корея) и ACUSON S2000 фирмы «Siemens» (США). При УЗИ ЩЖ оценивалось расположение, размеры, форма, эхогенность, границы и контуры узловых образований, наличие микрокальцинатов и жидкостных включений, состояние окружающих тканей, зон регионарного лимфооттока (рисунок 2.2.1).

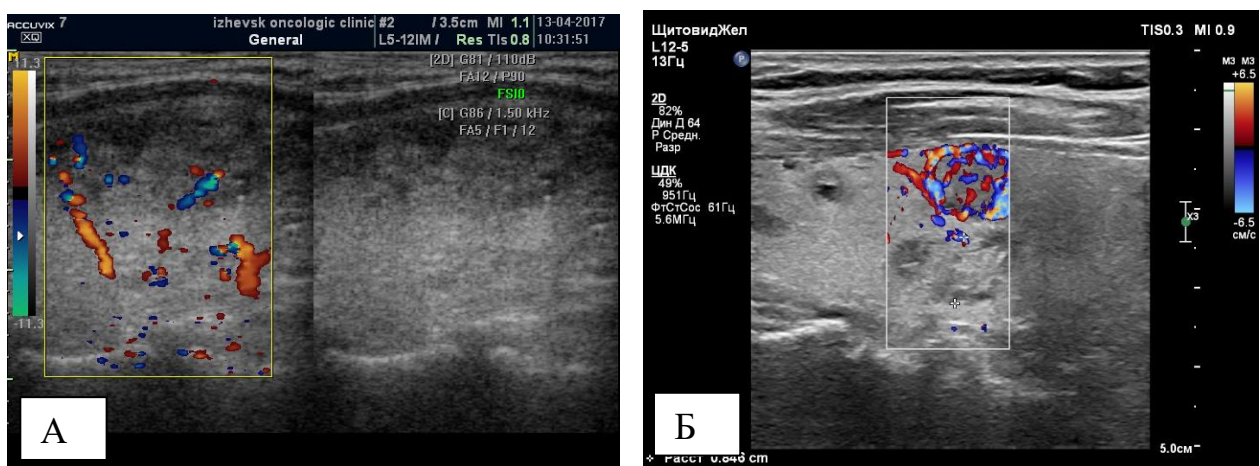


Рисунок 2.2.1. А, Б – Ультразвуковая картина РЩЖ.

Осмотр гортани проводили до операции и на первые сутки после операции на ЩЖ методом непрямой ларингоскопии. В ходе осмотра оценивали состояние

слизистой оболочки верхних дыхательных путей, степень подвижности ГС, размер и форму голосовой щели.

С целью исключения анемического синдрома определяли уровень гемоглобина, гематокрита, количество эритроцитов, ширину распределения эритроцитов с помощью гематологического анализатора Drew-3 фирмы «Drew Scientific» (США). Диагноз «анемия» расценивался при уровне гемоглобина 130 г/л и ниже у мужчин и 120 г/л и ниже – у женщин (ВОЗ, 2001).

Для объективной оценки дыхательных нарушений использовалась мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия (МКП) с помощью аппарата PulseOX 7500 фирмы «SPO Medical» (Израиль). Аппарат PulseOX 7500 регистрирует сигнал с дискретностью один раз в несколько секунд, за счет отражающей технологии регистрации сигнала двигательные артефакты во время сна и артефакты, связанные с изменениями ногтевой пластинки, сводятся к минимуму. Таким образом, за 8 часов ночного сна компьютерный пульсоксиметр выполняет около 29000 измерений (рисунок 2.2.2).



Рисунок 2.2.2 – Компьютерный пульсоксиметр PulseOX 7500

После проведения инструктажа по использованию пульсоксиметра пациент перед сном самостоятельно надевает датчик на палец, после этого прибор автоматически начинает регистрацию сигнала, утром прибор снимается. Далее

проводится компьютерная обработка данных в программе «VITABASE». Определяется насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂), частота сердечных сокращений (ЧСС), общее количество десатураций, индекс гипоксемии – количество значимых эпизодов гипоксемии (>3%) в час, диапазон показателей SpO₂. Легкая степень гипоксемии индекс гипоксемии >5 и <15 эпизодов за час сна, умеренная гипоксемия- >15 и <30, выраженная гипоксемия >30.

Цитологическое исследование аспирата, полученного при ТАПБ под УЗ-навигацией с использованием аппарата Accuvix XG фирмы «Samsung-Medison» (Южная Корея), проводилось по стандартной методике с использованием центрифуги CM-6M фирмы «ELMI» (Латвия).

Срочное гистологическое исследование проводили по следующей методике, после вырезки из очага поражения участка размерами не более 1x1,5 см изготавливались серийные гистологические срезы толщиной 7 мкм на криостатном микротоме Leica CM 1860 UV фирмы «Leica» (США) с последующей окраской срезов гематоксилином и эозином.

Для планового гистологического исследования материал, оставшийся после криостатной резки и вырезанный дополнительно из опухолевого узла фиксировали в 10% нейтральном формалине с последующей стандартной проводкой по спиртам и заливкой в парафине. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином с помощью автоматических систем Leica ST 5020 фирмы «Leica» (США), Leica CV 5030 фирмы «Leica» (США) и использовали для обзорной микроскопии.

ИГХ-исследование выполнялось на иммуногистостейнере Bond-maX фирмы Leica. Для иммунофенотипирования использовали панель из моноклональных антител, включающую цитокретины 7, 8, 18, 19, ЭМА, TTF 1, Galektin-3, PAX-8, PЭА, HBME-1, Calcitonin, Thyreoglobulin, E-Cadherin, хромогранин, синаптофизин.

Результаты исследования вносились в оригинальную базу данных, включавшую в себя паспортные данные пациентов, данные УЗИ до операции,

интерпретированные по системе TIRADS, данные цитологического исследования, интерпретированные по системе TBSRTC, протокол операции с описанием макропрепарата, данные патоморфологического исследования.

Пациенты основной группы получали помимо стандартной терапии сочетание введения дексаметазона с транексамовой кислотой, пациенты контрольной группы получали лечение по стандартной схеме.

Показанием к хирургическому лечению являлось однозначное цитологическое заключение о злокачественной природе узлового образования или неопределенное цитологическое заключение (фолликулярная или гюртлеклеточная опухоль, подозрение на рак).

В случае выявления на дооперационном или интраоперационном этапах лимфоузлов, подозрительных на метастатические, операция дополнялась ЦЛ (VI группа лимфоузлов). Боковая шейная лимфодиссекция выполнялась пациентам с гистологически доказанным на операционном этапе метастатическим поражением лимфоузлов боковой клетчатки шеи (рисунок 2.2.3.).

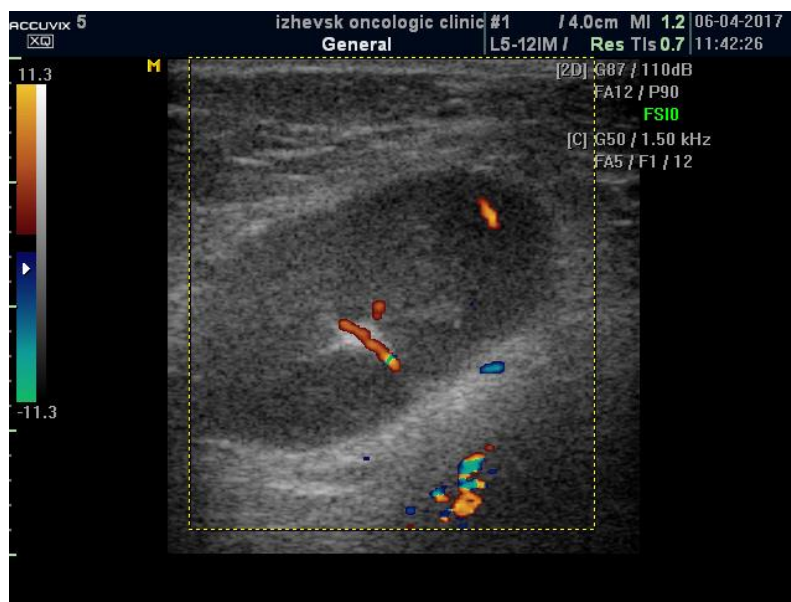


Рисунок 2.2.3 – Ультразвуковая картина метастаза РЩЖ.

С целью стадирования опухолей ЩЖ использовалась TNM. Классификация злокачественных опухолей. 7-е издание (2009) (Собин Л.Х., 2011).

Характеристика хирургических вмешательств.

Под эндотрахеальным наркозом производится разрез кожи по Кохеру, кожные лоскуты отсепаровываются, вскрывается претрахеальная группа мышц, выделяется ЩЖ. После мобилизации, лигирования и пересечения сосудистых пучков, связка Берри пересекается, и в зависимости от генерализации и морфологической картины опухолевого процесса производится гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия, пораженная доля ЩЖ вместе с перешейком, либо вся ЩЖ удаляется, ВГН прослеживается, визуально подтверждается анатомическая сохранность. При РЩЖ выполняется ПЛ с соответствующей опухоли стороны (VI уровень). Выполняется срочное интраоперационное гистологическое исследование паратрахеальной клетчатки с лимфоузлами, при верификации метастазов выполняется ФФЛ (II-V уровни). Кожный разрез продлевается вдоль латерального края грудино-ключично-сосцевидной мышцы до угла нижней челюсти. Вскрывается и отсепаровывается подкожная мышца шеи, мобилизуется грудино-ключично-сосцевидная мышца, выполняется ФФЛ шеи по щитовидному варианту: в едином блоке удалены лимфатические узлы и клетчатка зоны сосудистого пучка, бокового треугольника шеи. Препарат отправляется на плановое гистологическое исследование (рисунок 2.2.4.).

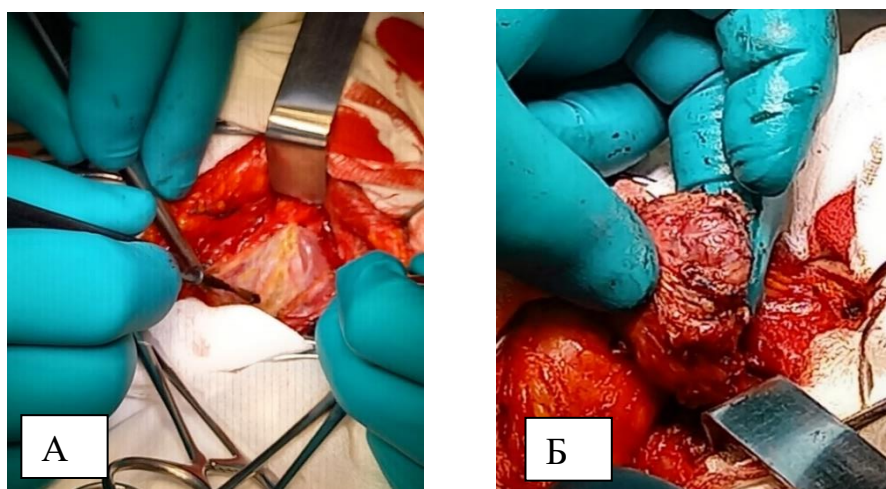


Рисунок 2.2.4. А, Б – Этапы гемитиреоидэктомии,

2.3. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Statistica 10.0 («StatSoft», США) и Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft», США). Количественные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – средняя арифметическая величина, σ – стандартное отклонение. Распределение показателей в группах оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении для проверки достоверности различий выборок использовали t -критерий Стьюдента (t). Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот (проценты). Достоверность различий независимых групп по качественным признакам – непараметрическим методом с использованием двухстороннего точного критерия Фишера. Анализ корреляции переменных производился по методу Пирсона при нормальных распределениях. Проверку нулевой гипотезы о совпадении относительных частот проводили с использованием критерия z . За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

3.1. Эпидемиология доброкачественных опухолей щитовидной железы в Удмуртской Республике

В 2018 г. в Удмуртской Республике (УР) общая заболеваемость тиреоидной патологией составляла 1833,1 на 100 тыс. населения (в 2008 г. – 1171,2), из них первичная заболеваемость составила 215,7 на 100 тыс. населения (в 2008 г. – 137,8). Общая заболеваемость нетоксическим зобом в 2018 г. составила 40,8 на 100 тыс. населения, первичная заболеваемость – 3,1 на 100 тыс. населения. Таким образом, прирост заболеваемости доброкачественной патологией щитовидной железы в Удмуртской Республике за последние 10 лет составил 56,5%, при среднегодовом темпе прироста в 5,1%.

В абсолютных числах в 2018 г. в Республике впервые заболело патологией ЩЖ 3263 человека, общее число больных тиреоидной патологией в УР в 2018 г. составило 27735 человек. Заболеваемость данной патологией среди детей выросла с 551,8 на 100 тыс. населения в 2017 г. до 578,6 на 100 тыс. населения – в 2018 г. Абсолютное число пациентов с тиреоидной патологией в возрасте до 17 лет в 2018 г. составило 1980 человек. Заболеваемость среди взрослого населения также выросла с 2155,7 на 100 тыс. населения в 2017 г. до 2199,7 – в 2018 г. Среди заболевших преобладает сельское население, в 2018 г. заболеваемость сельского населения составила 2017,4 на 100 тыс. населения, а городского - 1593,6 на 100 тыс. населения.

Районами УР с наибольшей распространенностью заболеваний ЩЖ являются Кизнерский, Кезский и Можгинский, заболеваемость в этих районах в 2018 г. составила 4719,2 на 100 тыс. населения, 3981,2 на 100 тыс. населения и 3465,2 на 100 тыс. населения соответственно (рисунок 3.1.1.).

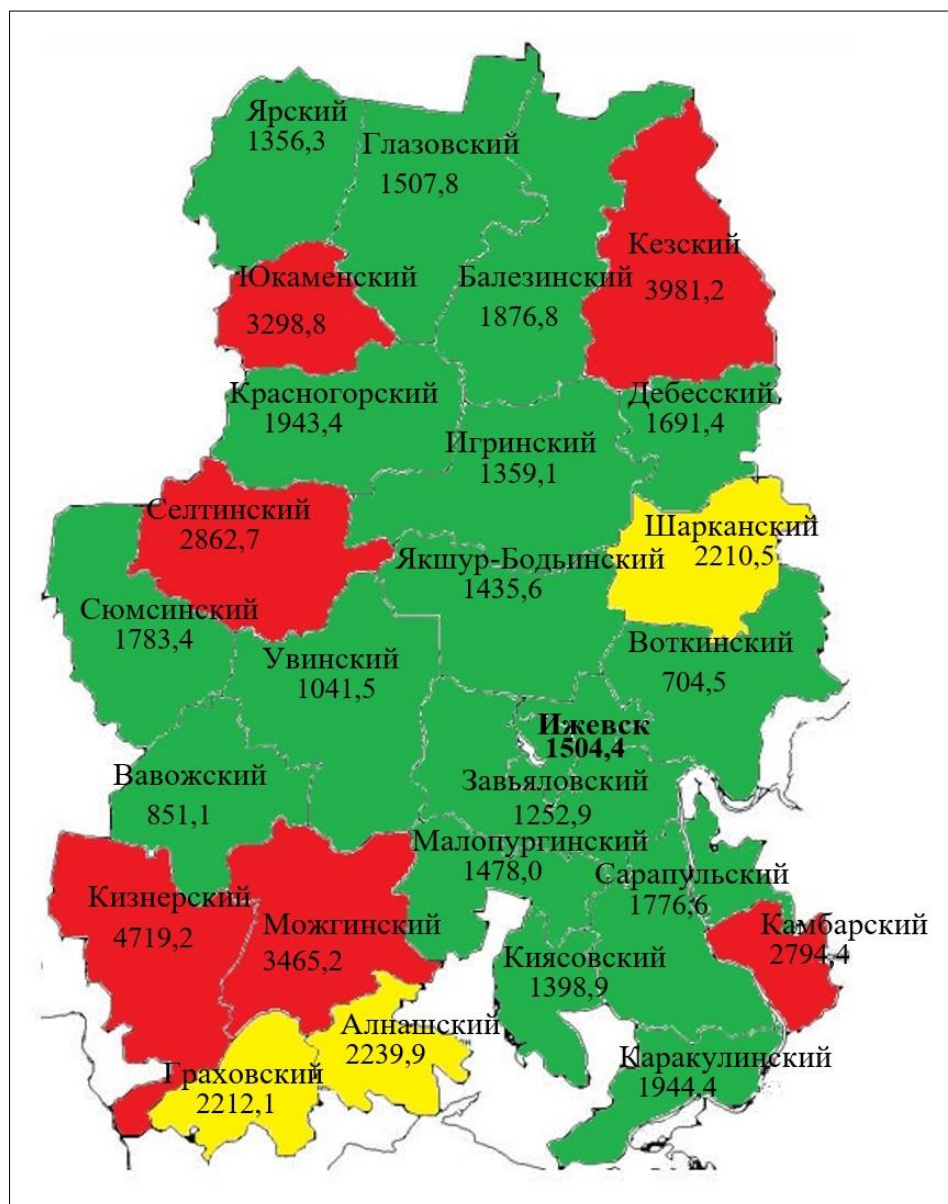


Рисунок 3.1.1 – Заболеваемость патологией ЩЖ населения УР в 2018 г. (оба пола)

Среди городов УР наиболее высокий показатель заболеваемости тиреоидной патологией в 2018 г. установлен в Сарапуле - 2337,0 на 100 тыс. населения, в абсолютных цифрах 2274 горожан имеют различные заболевания ЩЖ. Высокая заболеваемость, возможно, связана с загрязненностью окружающей среды выбросами завода по уничтожению химического оружия, электрогенераторного завода, радиозавода и предприятий сельского хозяйства, располагающихся в этих регионах (Данилов Е.А., 2019).

3.2. Эпидемиология злокачественных опухолей щитовидной железы в Удмуртской Республике

СП заболеваемости РЩЖ в УР на оба пола вырос с $2,6 \pm 0,4$ на 100 тыс. населения в 2008 г. до $6,6 \pm 0,6$ случаев на 100 тыс. населения в 2018 г. Таким образом прирост заболеваемости составил 156,8 %, что выше, чем в Приволжском федеральном округе (ПФО) (39,3%) и РФ (37,4%). Среднегодовой прирост составил в УР 9,9%, в ПФО - 3,4%, в РФ - 3,2% (рисунок 3.2.1).

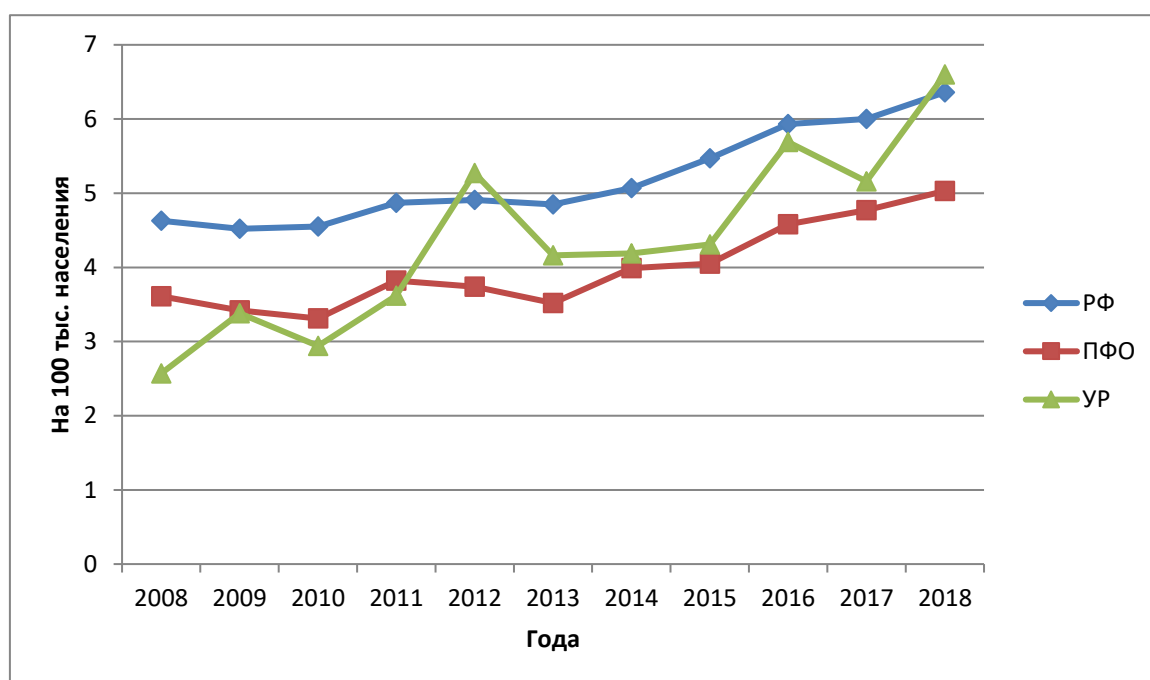


Рисунок 3.2.1 – Динамика СП заболеваемости населения РЩЖ

РЩЖ поражает преимущественно людей старше 45 лет. Максимальный уровень заболеваемости отмечается в возрастной группе 50–54 года. Средний возраст заболевших в 2018 г. составил 51,4 лет: у мужчин – 50,2, у женщин – 52,6 года, (в 2008 г. – 53,7; 52,5; 54,3 года соответственно). Заболеваемость городского населения (6,9 на 100 тыс. населения) была выше, чем сельского (4,7 на 100 тыс. населения) на 31,2%.

СП заболеваемости РЩЖ в УР выше, чем в ПФО на 23,8%. УР занимает 2 место по заболеваемости РЩЖ, уступая только Самарской области (7,4 на 100 тыс. населения) (рисунок 3.2.2).

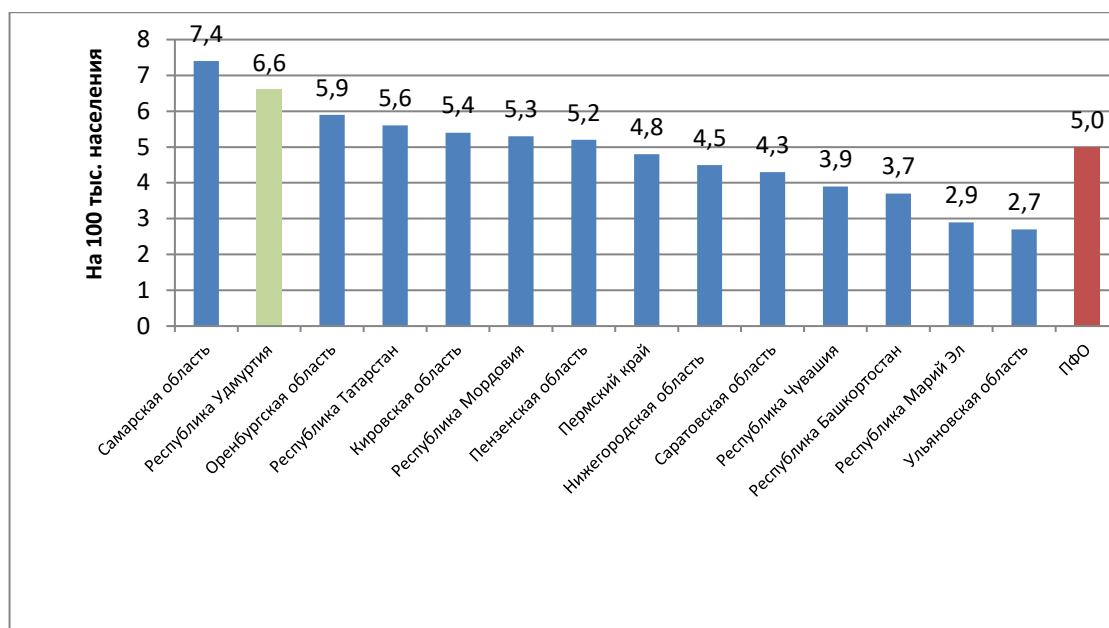


Рисунок 3.2.2 – СП заболеваемости РЦЖ населения ПФО в 2018 г. (оба пола)

На долю РЦЖ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения УР приходится 0,3%, в структуре заболеваемости мужского населения УР – 0,1%. (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1.

Динамика заболеваемости РЦЖ населения УР

Годы	Мужчины			Женщины		
	Абс. число	«Грубый» показатель	СП (мировой стандарт)	Абс. число	«Грубый» показатель	СП (мировой стандарт)
2008	15	2,1	1,8	38	4,6	3,2
2009	17	2,4	0,5	56	6,8	4,3
2010	11	1,6	1,3	50	6,1	4,1
2011	12	1,7	1,2	67	8,2	5,6
2012	15	2,1	1,5	97	11,8	8,2
2013	10	1,4	1,1	75	9,2	6,8
2014	13	1,9	1,2	80	9,8	6,6
2015	14	2,0	1,6	80	9,8	6,5
2016	18	2,6	2,0	92	11,2	8,9
2017	19	2,7	2,5	86	10,5	7,4
2018	20	2,9	2,2	112	13,7	10,4
Прирост, %	33,3	35,2	25,0	194,7	199,6	222,0
Среднегодовой прирост, %	2,9	3,1	2,2	11,4	11,6	12,4

За исследуемый период заболеваемость РЦЖ выросла как среди женщин, так и среди мужчин. СП заболеваемости РЦЖ в 2018 г. в регионе у женщин в 4,7 раз выше, чем у мужчин ($10,4 \pm 1,1$ против $2,2 \pm 0,5$ на 100 тыс. населения)

В 2018 г. РЦЖ впервые в жизни выявлен у 132 человек, из которых у 40 (30,6%) оказался изначально запущенный процесс. В 2008 г. РЦЖ впервые был выявлен у 53 человек, из которых у 13 (24,5%) заболеванием было диагностировано в запущенной стадии. Несмотря на наружную локализацию ЦЖ, часто рак диагностируется на поздних стадиях (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2.

Динамика распределения больных РЦЖ по стадиям опухолевого процесса
(%)

Годы	Стадии			
	I	II	III	IV
2008	58,4	18,2	8,5	14,9
2009	53,3	11,9	14,5	20,3
2010	42,4	13,5	6,8	37,3
2011	53,2	7,6	20,3	19,0
2012	53,6	21,4	12,5	12,5
2013	45,9	21,2	12,9	20,0
2014	45,2	16,1	10,8	28,0
2015	43,2	11,4	22,7	22,7
2016	49,5	13,8	22,0	14,7
2017	57,7	16,3	17,3	8,7
2018	63,4	6,1	19,1	11,5
РФ 2017	58,2	18,6	15,9	7,3

Показатель смертности от РЦЖ в Республике у женщин в 1,3 раз больше, чем у мужчин ($0,5 \pm 0,2$ против $0,3 \pm 0,2$ на 100 тыс. населения). Выявлена тенденция снижения смертности и процента одногодичной летальности больных от РЦЖ на территории УР. Отмечается снижение показателя смертности от РЦЖ с $0,4 \pm 0,1$ на 100 тысяч населения в 2008 г. до $0,36 \pm 0,1$ в 2018 г., что соизмеримо с данными по РФ. Смертность среди больных РЦЖ в РФ снизилась с $0,4 \pm 0,01$ на

100 тысяч населения в 2008 г. до $0,37 \pm 0,01$ в 2018 г. Процент одногодичной летальности больных РЩЖ в УР сократился с 3,8% в 2008 г. до 2,0% в 2018 г.

На конец 2018 г. 20274 человек или 54,8% всех пациентов с ЗНО состояли на учёте 5 лет и более. В УР наблюдается тенденция к накоплению контингента больных РЩЖ. Доля больных, состоящих на учете 5 лет и более в 2018 г. составила 71,3%, в 2008 г. этот показатель составлял 72,8%.

По прогнозу заболеваемость РЩЖ в УР в 2023 г. может составить 10,2 на 100 тыс. населения (рисунок 3.2.3).

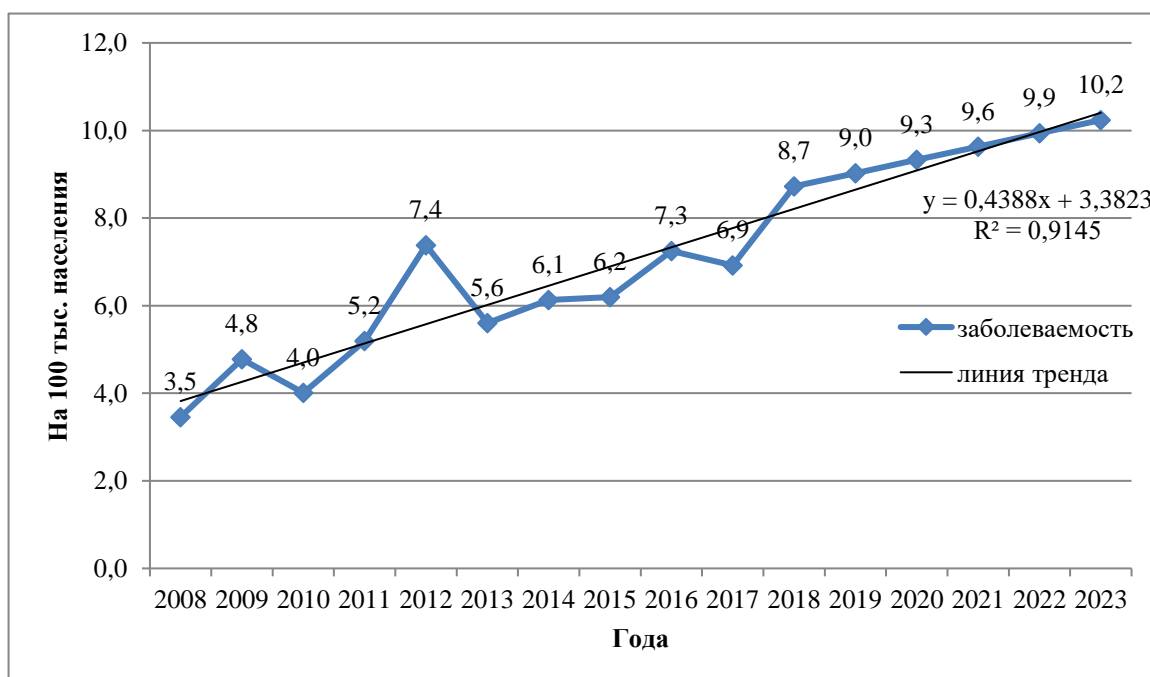


Рисунок 3.2.3 – Динамика за 2008-2018 гг. и прогноз до 2023 г. заболеваемости РЩЖ населения УР (оба пола)

Таким образом, заболеваемость доброкачественной патологией щитовидной железы в Удмуртской Республике за последние 10 лет возросла в 1,56 раз, прирост заболеваемости составил 56,5%, при среднегодовом темпе прироста в 5,1%. Районами УР с наибольшей распространенностью заболеваний ЩЖ являются Кизнерский, Кезский и Можгинский, заболеваемость в этих районах в 2018 г. составила 4719,2 на 100 тыс. населения, 3981,2 на 100 тыс. населения и 3465,2 на 100 тыс. населения соответственно.

Заболеваемость РЦЖ за исследованный период возросла в 2,53 раза, прирост заболеваемости составил 156,8 %, что выше, чем в ПФО (39,3%) и РФ (37,4%). Среднегодовой темп прироста составил в УР 9,9%. По прогнозу СП заболеваемости РЦЖ в УР в 2023 г. может составить 10,2 на 100 тыс. населения.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4.1. Причинные факторы развития послеоперационных осложнений хирургического лечения у пациентов с опухолями щитовидной железы

Из 230 пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу заболеваний ЩЖ, у 67 (29,1%) были выявлены послеоперационные осложнения. Наиболее грозными из них, потребовавшие выполнения экстренных хирургических вмешательств, являлись кровотечение, стеноз гортани и флегмона шеи. Структура послеоперационных осложнений представлена на рисунке 4.1.1.

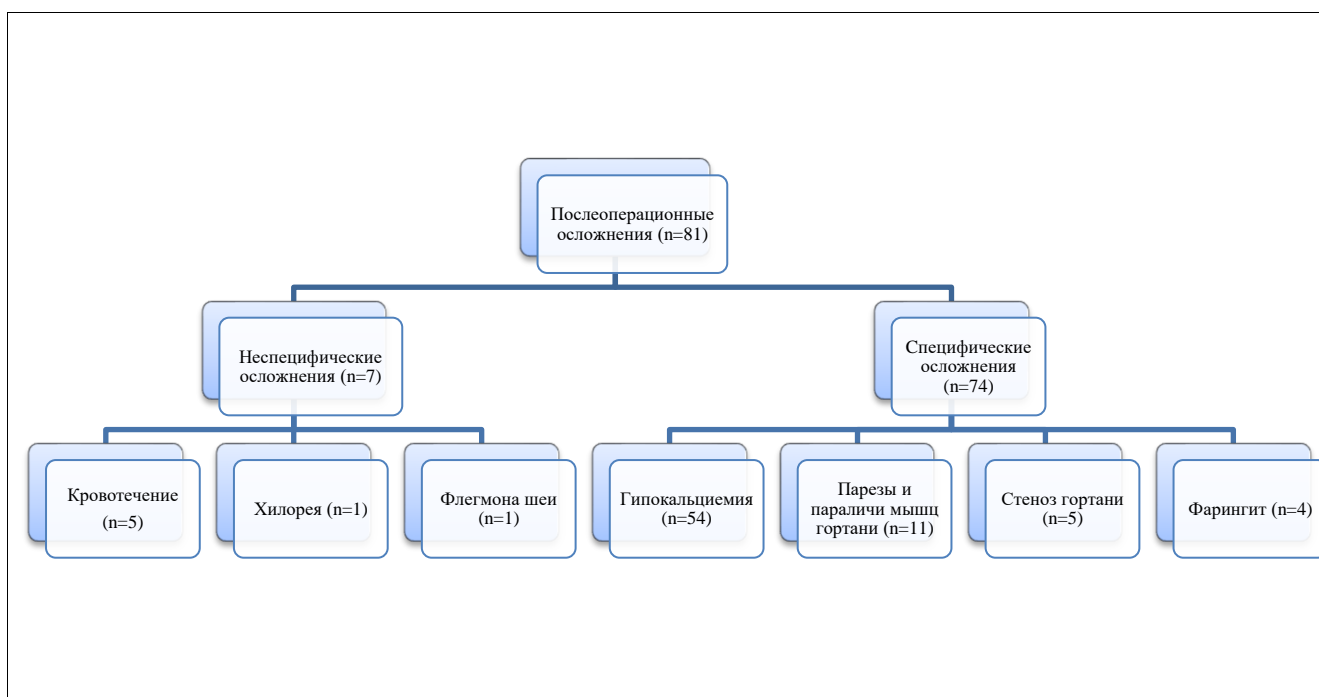


Рисунок 4.1.1 – Структура послеоперационных осложнений у 230 пациентов

Гипотиреоз являлся ожидаемым осложнением и наблюдался практически у всех пациентов, получивших хирургическое лечение. Пациенты получали L-тироксин с заместительной и супрессивной целью в дозировках, соответствующих гормональному фону и объему операции. Данное осложнение широко изучено и описано в современной литературе, поэтому в исследовании подробно не изучалось.

Послеоперационный гипопаратиреоз в виде гипокальциемии развился у 54 (23,5%) пациентов (45 женщин и 9 мужчин), из которых транзиторная гипокальциемия наблюдалась у 31 (57,4%) (средний возраст $51,7 \pm 12,8$ лет), стойкая – у 23 (42,6%) пациентов (средний возраст $56,1 \pm 26,2$ лет).

Нарушение подвижности ГС гортани было выявлено у 11 (4,7%) пациентов (средний возраст $54,9 \pm 10,1$ лет). В 8 (72,7%) наблюдениях нарушение функции ВГН было односторонним, в 3 (27,3%) – двусторонним. При двустороннем парезе у 3 пациентов развился стеноз гортани, была выполнена трахеостомия. Также стеноз гортани развился у двоих пациентов с односторонним парезом мышц гортани, стеноз был компенсированным, необходимости в выполнении трахеостомии у данных пациентов не было.

Развитием хронического ларингита осложнился послеоперационный период у 4 (1,7%) пациентов с парезом мышц гортани. Клинически ларингит проявлялся осиплостью голоса и кашлем, диагноз был подтвержден ларингоскопически.

Кровотечение в раннем послеоперационном периоде развилось у 5 пациентов (2,2%). Основными проявлениями кровотечения послужила припухлость в области шеи, обильное поступление геморрагического отделяемого по дренажу, в 1 наблюдении на фоне кровотечения развилась асфиксия. Всем пациентам потребовалось выполнение экстренной операции. В 4 случаях причиной кровотечения явилось диффузная кровоточивость тканей, в 1 – источником кровотечения была ветвь нижней щитовидной артерии. Гемостаз был достигнут с помощью электрокоагуляции, лигирования сосуда (рисунок 4.1.2.).

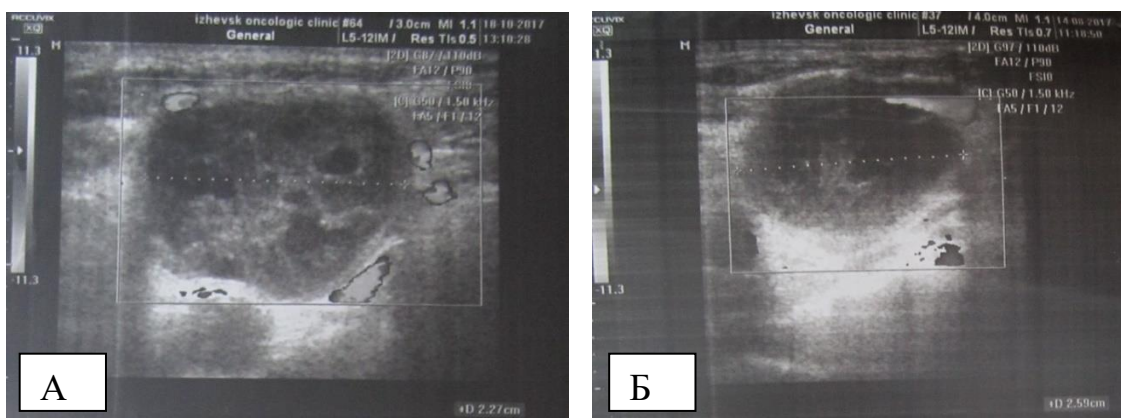


Рисунок 4.1.2. А, Б – Ультразвуковая картина гематомы ложа левой доли ЩЖ.

У 1 (0,4%) пациентки после тиреоидэктомии с ФФЛ справа послеоперационный период осложнился хилореей. От повторной операции пациентка отказалась, проводилась консервативная терапия с положительным эффектом.

В 1 (0,4%) наблюдении после тиреоидэктомии с ЦЛ на 43 сутки после операции произошло нагноение лимфокисты с развитием флегмоны шеи. Было выполнено вскрытие флегмоны шеи, антибактериальная терапия с положительным эффектом.

Процентное соотношение послеоперационных осложнений представлено на рисунке 4.1.3.

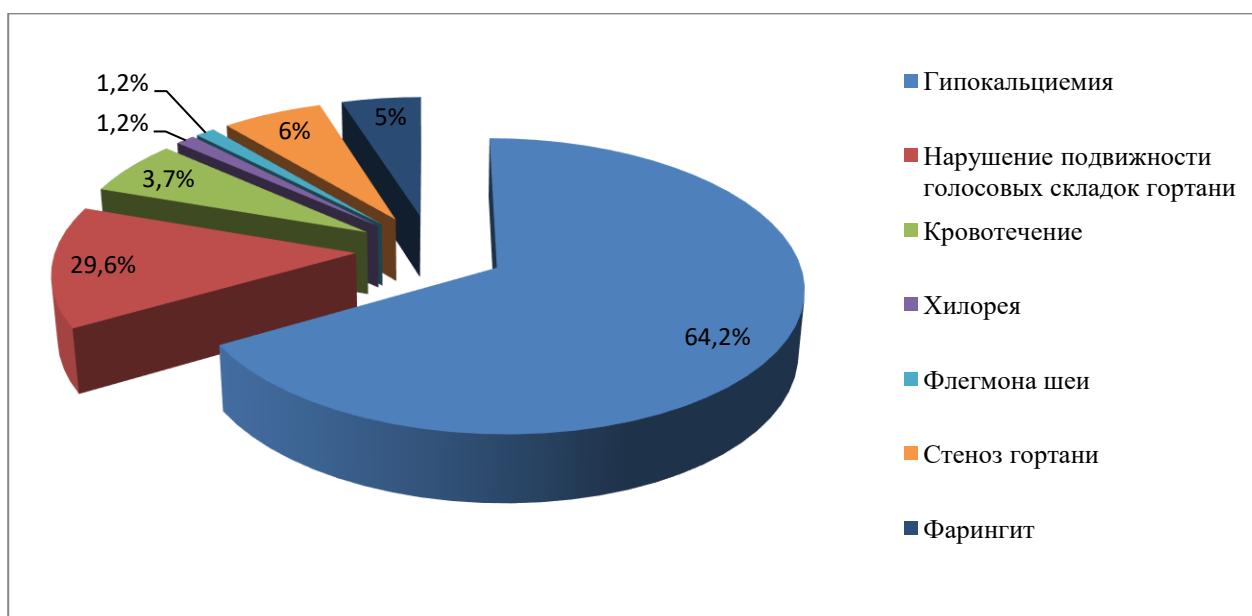


Рисунок 4.1.3 – Распределение осложнений послеоперационного периода

При анализе причинных факторов развития послеоперационных осложнений у пациентов с опухолями щитовидной железы более подробно изучались результаты лечения при РЦЖ, при котором частота развития осложнений была наибольшей.

Группу пациентов без осложнений составили 114 пациентов со средним возрастом $49,3 \pm 14,4$ лет, группы пациентов с осложнениями составил 61 пациент со средним возрастом $52,9 \pm 12,7$ лет.

Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в таблице 4.1.1.

Сравнительная характеристика пациентов с послеоперационными осложнениями
и без них

Показатель	Общее число пациентов (n=175)		p*	z**
	Группа без осложнений (n=114)	Группа с п/осложнениями (n=61)		
Пол	-	-	-	-
Мужчины, чел./%	15/13,2	14/22,9	0,14	1,45
Женщины, чел./%	99/86,8	47/77,1	0,14	1,44
Место проживания	-	-	-	-
Город, чел./%	38/33,3	28/45,9	0,14	1,47
Село, чел./%	76/66,6	33/54,1	0,14	1,45
Отягощенная по онкологическим заболеваниям наследственность, чел./%	34/29,8	16 /26,2	0,74	0,32
Фоновая патология щитовидной железы	-	-	-	-
Фолликулярная аденома, чел./%	11/9,7	5/8,2	0,97	0,03
Аутоиммунный тиреоидит, чел./%	21/18,4	21/34,4	0,03	2,17
Узловой зоб, чел./%	11/9,6	10/16,4	0,28	1,06
Степень инвазии	-	-	-	-
Нет инвазии, чел./%	31/27,2	17/27,9	0,93	-0,08
Начальная инвазия, чел./%	32/28,1	10/16,4	0,12	1,53
Инвазия капсулы, чел./%	30/26,3	17/27,9	0,96	0,04
Инвазия мягких тканей, чел./%	21/18,4	17/27,9	0,21	1,25
Объем операции на ЩЖ	-	-	-	-
Гемитиреоидэктомия, чел./%	83/72,8	13/21,3	<0,001	6,36
Тиреоидэктомия, чел./%	31/27,2	48/78,7	<0,001	6,36
Объем лимфодиссекции	-	-	-	-
паратрахеальная лимфодиссекция, чел./%	69/60,5	11/18,0	<0,001	5,21
центральная лимфодиссекция, чел./%	22/19,3	19/31,2	0,17	1,56
фасциально-футлярная лимфодиссекция, чел./%	23/20,2	31/50,8	<0,001	4,02

Примечание: p* - уровень статистической значимости; z** - статистический критерий для проверки гипотез о средних величинах

В группе пациентов с осложненным течением послеоперационного периода соотношение мужчин и женщин составило 1:3,4 (мужчин 14, женщин 47), в группе пациентов без осложнений соотношение было 1:6,6 (мужчин 15, женщин 99). Достоверных различий по полу в группах не отмечено ($p=0,14$).

В обеих группах преобладали пациенты, проживающие в селах – 76 (66,6%) и 33 (54,1%) соответственно, при этом достоверных различий между группами по месту проживания не установлено ($p=0,14$).

Отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям, наиболее часто по раку кишечника, раку желудка и раку молочной железы была выявлена у 34 (29,8%) пациентов из первой группы и у 16 (26,2%) пациентов из второй, достоверных различий не обнаружено ($p=0,74$). РЦЖ у ближайших родственников отмечен у 3 пациентов.

При сравнительном анализе фоновой патологии ЩЖ как причинного фактора в развитии осложнений установлено достоверное преобладание АИТ в группе пациентов с послеоперационными осложнениями ($p=0,03$). Достоверных различий в соотношении частоты встречаемости ФА в группах не обнаружено ($p=0,97$). Узловой зоб при РЦЖ в обеих группах встречался без достоверных различий ($p=0,28$).

С повышением степени инвазии капсулы ЩЖ опухолью отмечается тенденция к росту частоты развития послеоперационных осложнений, так отсутствие инвазии капсулы ЩЖ в группе пациентов без осложнений зарегистрировано у 31 (27,2%) пациентов, в группе с осложнениями – у 17 (27,9%) пациентов ($p=0,93$). При инвазии опухоли в мягкие ткани, окружающие ЩЖ, растет удельный вес пациентов в группе с послеоперационными осложнениями – 17 (27,9%), в сравнении с группой без осложнений – 21 (18,4%) пациент ($p=0,21$).

Отмечается достоверное различие между группами пациентов при анализе объема операции на ЩЖ, гемитиреоидэктомия выполнена у 83 (72,8%) пациентов первой группы и у 13 (21,3%) пациентов второй группы ($p<0,001$). Увеличение объема операции на ЩЖ сопровождается ростом частоты послеоперационных осложнений, так тиреоидэктомия в группе пациентов без осложнений была

выполнена у 31 (27,2%) пациента, в группе пациентов с осложнениями – у 48 (78,7%) пациентов ($p < 0,001$).

Объем лимфодиссекции при РЦЖ оказывает прямое влияние на развитие послеоперационных осложнений. При ПЛ с удалением клетчатки с лимфоузлами с одной стороны от трахеи осложнения были зарегистрированы у 11 (18,0%) пациентов, без осложнений – 69 (60,5%) пациентов ($p < 0,001$). При ЦЛ с удалением клетчатки с лимфоузлами по обе стороны от трахеи осложнения зарегистрированы у 19 (31,2%) пациентов, без осложнений – 22 (19,3%) пациента ($p = 0,17$). При ФФЛ с удалением клетчатки с лимфоузлами по обе стороны от трахеи, боковой поверхности шеи осложнения зарегистрированы у 31 (50,8%) пациентов и у 23 (20,2%) пациентов осложнений выявлено не было ($p < 0,001$).

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от сопутствующей патологии представлена в таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2.

Сравнительная характеристика пациентов с послеоперационными осложнениями и без них в зависимости от сопутствующей патологии

Сопутствующие заболевания	Общее число пациентов (n=175)		p*	z**
	Группа без осложнений (n=114)	Группа с п/осложнениями (n=61)		
сердечно-сосудистые заболевания, чел./%	39/34,2	27/44,3	0,25	1,14
заболевания эндокринной системы, чел./%	10/8,8	5/8,2	0,87	-0,15
заболевания дыхательной системы, чел./%	10/8,8	5/8,2	0,87	-0,15
заболевания пищеварительной системы, чел./%	9/7,9	6/9,8	0,87	0,15
заболевания мочевыделительной системы, чел./%	10/8,8	4/6,6	0,82	0,22
онкологические заболевания, чел./%	8/7,0	3/4,9	0,82	0,21
заболевания кроветворных органов, чел./%	5/4,4	3/4,9	0,82	-0,22

Примечание: p* - уровень статистической значимости; z** - статистический критерий для проверки гипотез о средних величинах

Сопутствующая патология была выявлена у 91 (79,8%) пациента из группы без послеоперационных осложнений и у 53 (86,9%) пациентов из группы с осложнениями. При сравнительном анализе сопутствующей патологии не отмечено значимого достоверного ее влияния на развитие послеоперационных осложнений. Прослеживается тенденция преобладания патологии сердечно-сосудистой системы в группе пациентов с послеоперационными осложнениями.

Не отмечено достоверного влияния объема щитовидной железы ($p=0,64$) и размеру опухоли щитовидной железы ($p=0,38$) на развитие послеоперационных осложнений (таблица 4.1.3.).

Основные количественные характеристики в каждой группе в отдельности представлены в таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3.

Сравнительная характеристика групп пациентов с послеоперационными осложнениями и без них по некоторым основным показателям

Показатель	Общее число пациентов (n=175)		p*	t**
	Группа без осложнений (n=114)	Группа с п/осложнениями (n=61)		
Возраст, годы	49,3±14,4	52,9±12,7	0,11	-1,6
ИМТ, кг/м ²	26,9±4,7	28,6±5,3	0,004	-2,92
Давность заболевания, месяцы	19,2±39,1	29,9±46,9	0,11	-1,6
Объем щитовидной железы, см ³	29,5±25,3	27,7±21,3	0,64	0,46
Длительность госпитализации, сутки	12,2±3,96	15,4±5,9	<0,001	-4,27
Продолжительность операции, минуты	60,7±30,6	87,6±46,2	<0,001	-4,61
Размер опухоли щитовидной железы, см	1,5±0,8	1,6±0,9	0,38	-0,87

Примечание: p* - уровень статистической значимости; t** - критерий Стьюдента

Согласно данным таблицы, возраст не оказал достоверного влияния на развитие послеоперационных осложнений ($p=0,11$), аналогично давности заболевания ($p=0,11$). Показатели ИМТ пациентов с послеоперационными осложнениями достоверно выше, чем в группе без осложнений ($p=0,004$). При

этом с повышением ИМТ прямо пропорционально возрастает частота развития послеоперационных осложнений, что отражено в таблице 4.1.4 и рисунке 4.1.4.

Таблица 4.1.4.

Соотношение пациентов с послеоперационными осложнениями и без них при различных диапазонах ИМТ

Показатель	Общее число пациентов (n=175)				
	ИМТ $\leq 24,9$ кг/м ² (n=60)	ИМТ 25-29,9 кг/м ² (n=58)	ИМТ >30 кг/м ² (n=48)	p*	χ^2 **
Послеоперационные осложнения, чел./%	16/26,7	19/32,8	23/46,9	0,08	5,04
Без послеоперационных осложнений, чел./%	44/73,3	39/67,2	25/53,1		

Примечание: p* - уровень статистической значимости; χ^2 ** - непараметрический критерий для статистической проверки гипотезы о статистической связи между двумя переменными

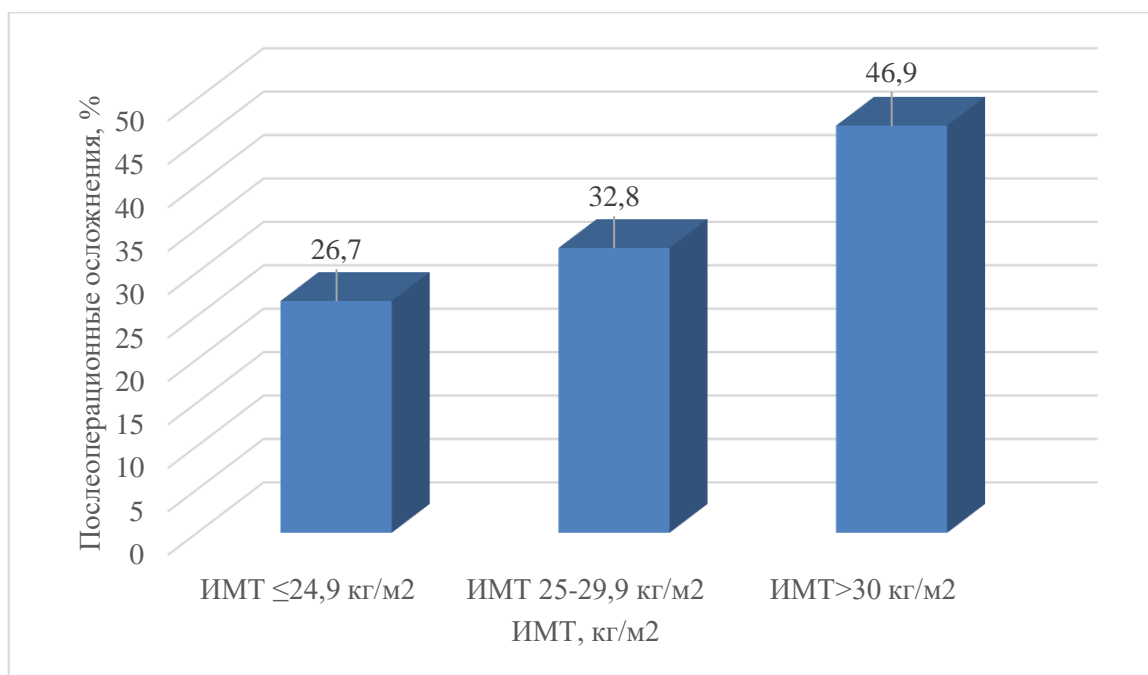


Рисунок 4.1.4 – Зависимость частоты развития послеоперационных осложнений от ИМТ

Продолжительность операции в группе пациентов с послеоперационными осложнениями составила $87,6 \pm 46,2$ минут, что достоверно больше, чем в группе без осложнений - $60,7 \pm 30,6$ минут ($p < 0,001$). Данное обстоятельство объясняется преобладанием в группе пациентов с послеоперационными осложнениями

расширенных операций на ЩЖ и региональных коллекторах. Взаимосвязь между объемом щитовидной железы, продолжительностью операции и продолжительностью госпитализации показана на рисунке 4.1.5.

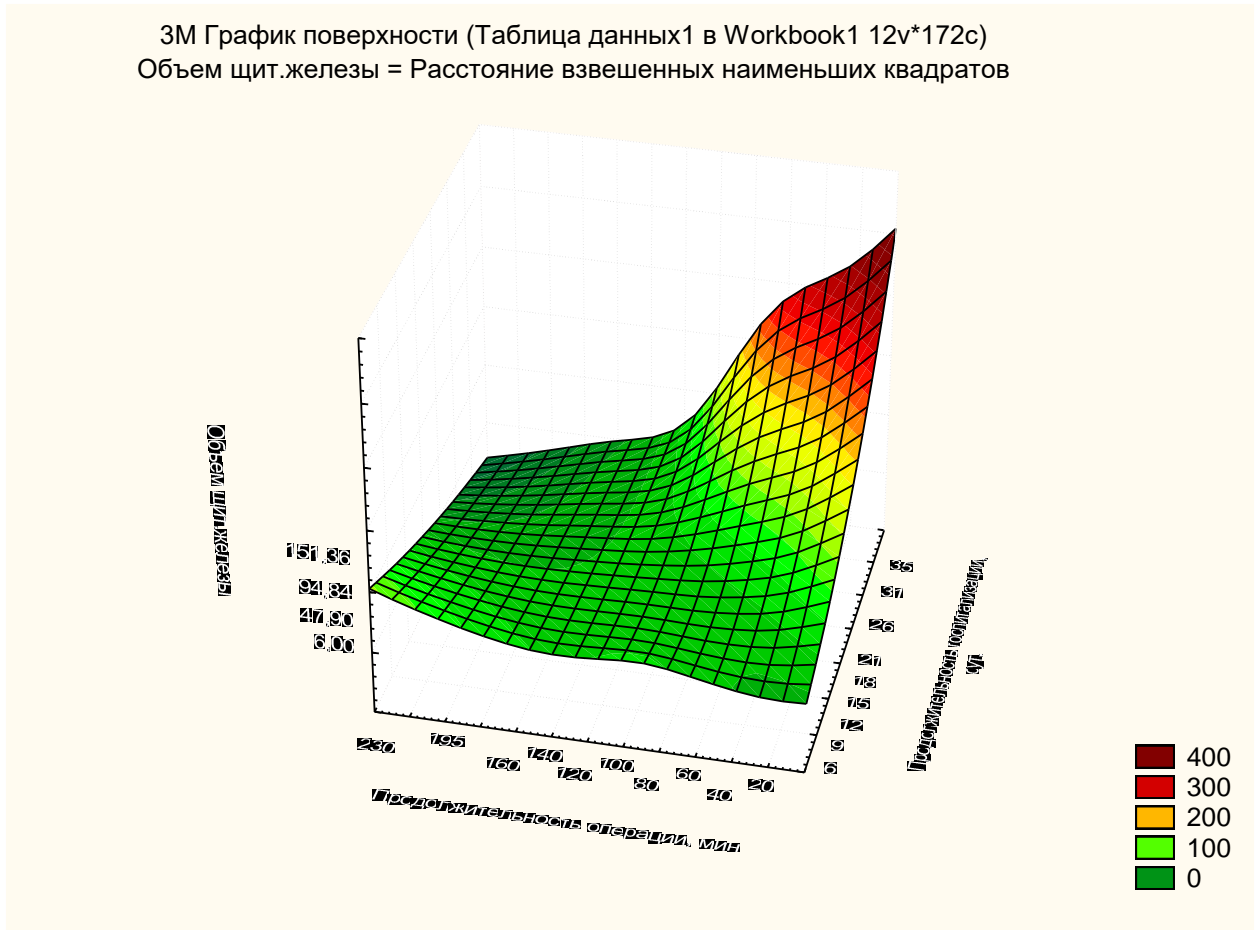


Рисунок 4.1.5 – Взаимосвязь между объемом щитовидной железы, продолжительностью операции и продолжительностью госпитализации

Сравнительный анализ групп пациентов по послеоперационным осложнениям показал достоверное увеличение длительности госпитализации пациентов, у которых развились осложнения после хирургического лечения по поводу РЩЖ ($p < 0,001$).

Данные МКП у пациентов с осложнениями в послеоперационном периоде представлены в таблице 4.1.5.

Таблица 4.1.5.

Динамика сатурации, измеренной с помощью компьютерной мониторинговой пульсоксиметрии, у пациентов (n=61) с послеоперационными осложнениями

Показатель	Сатурация до операции	Сатурация после операции	p*	t**
Средняя pSO ₂ , %	95,76 ±0,66	92,47±2,58	<0,001	9,65

Примечание: SpO₂ - насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом, измеренное неинвазивным методом, p* - уровень статистической значимости; t** - критерий Стьюдента.

Согласно данных таблицы, отмечается достоверное снижение средней сатурации у пациентов с послеоперационными осложнениями. У пациентов без осложнений уровень сатурация статистически значимо не изменялся (p=0,82).

4.2. Клинико-функциональные особенности проявления гипокальциемии в послеоперационном периоде у пациентов с опухолями щитовидной железы

Послеоперационный гипопаратиреоз в виде гипокальциемии развился у 54 (23,5%) пациентов (45 женщин и 9 мужчин), из которых транзиторная гипокальциемия наблюдалась у 31 (57,4%) (средний возраст 51,7±12,8 лет), стойкая – у 23 (42,6%) пациентов (средний возраст 56,1±26,2 лет).

Изменение содержания общего кальция периферической крови у пациентов с опухолями ЩЖ в послеоперационном периоде представлено на рисунке 4.2.1.

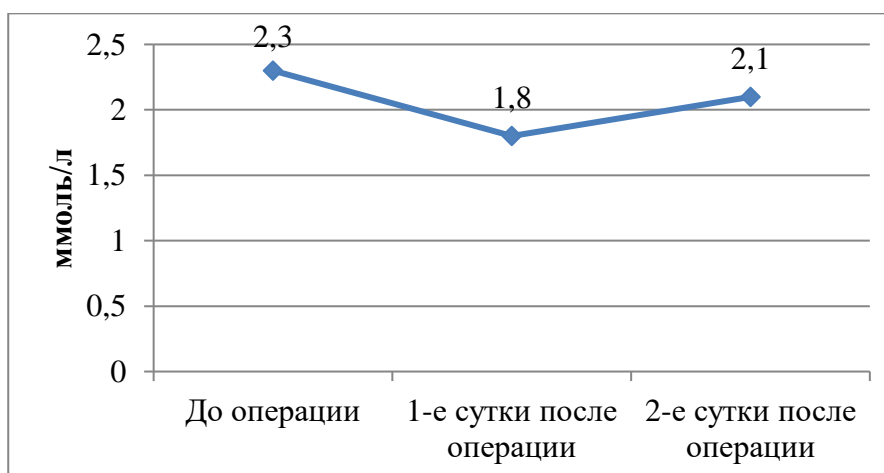


Рисунок 4.2.1 – Динамика уровня общего кальция крови у пациентов с опухолями ЩЖ

Содержание общего кальция периферической крови в послеоперационном периоде варьировало от 1,1 до 2,1 ммоль/л (средняя концентрация $1,7 \pm 0,2$ ммоль/л) ($p=0,02$).

Среди нозологических форм патологий ЩЖ наиболее часто нарушение функции ОЖ обнаруживалось после операций по поводу РЩЖ – транзиторная гипокальциемия была выявлена у 28 (51,8 %) пациентов, стойкая гипокальциемия – у 23 (42,6%). Транзиторная гипокальциемия после операций по ФА была выявлена у 2 (3,7 %) пациентов, после операций по поводу узлового зоба – у 1 (1,8 %) пациента, стойкой гипокальциемия в этой группе пациентов не наблюдалось.

Большинство пациентов с гипокальциемией перенесли тиреоидэктомию с лимфодиссекцией – 21 (38,9%) пациентов в группе транзиторной гипокальциемии и 19 (35,2%) в группе стойкой. Это объясняется непосредственным удалением ОЖ вместе центральной клетчаткой при лимфодиссекции, интраоперационной травмированием, а также нарушением кровоснабжения ОЖ после операций при местно-распространенном РЩЖ.

Сроки восстановления функции ОЖ

В результате проведенного лечения из 54 пациентов с послеоперационной гипокальциемией у 31 (57,4%) было отмечено восстановление функции ОЖ. Из них у 19 (35,2%) пациентов через 1 месяц после операции отсутствовала гипокальциемия, у 12 (22,2%) восстановление функции ОЖ наблюдалось в течении 2-3 месяцев после операции. У 23 (42,6%) пациентов спустя 6 месяцев после операции восстановление функции ОЖ не произошло, была констатирована стойкая гипокальциемия.

Пациенты предъявляли жалобы на чувство онемения и покалывания кончиков пальцев, судороги в нижних конечностях, чувство жжения в подбородочной области, покалывания вокруг рта. У 9 (16,7%) пациентов гипокальциемия протекала бессимптомно.

Жалобы пациентов с гипокальциемией на 1-е сутки после операции на ЩЖ представлены на рисунке 4.3.2.

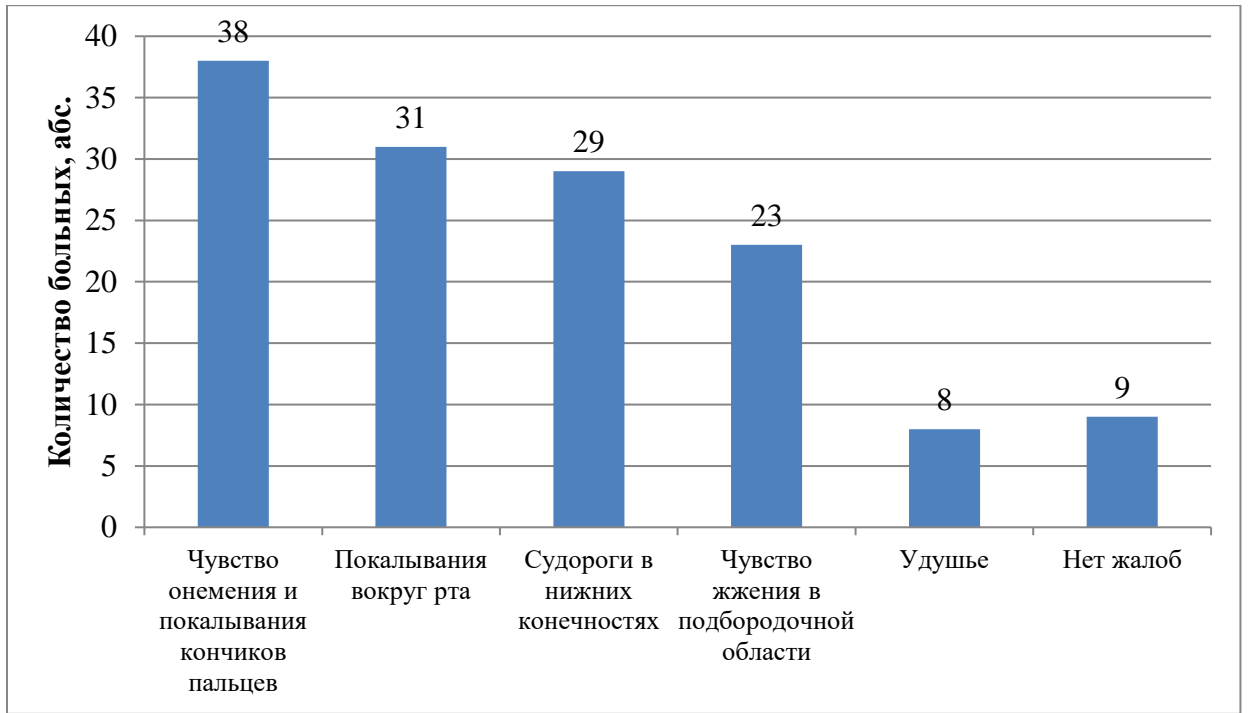


Рисунок 4.2.2 – Распределение жалоб пациентов с гипокальциемией на 1-е сутки после операции

Данные МКП у пациентов с гипокальциемией представлены в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1.

Динамика показателей КМП у пациентов с гипокальциемией (n=54)

Показатель	До операции	После операции	p*	t**
Минимальная pSO ₂ , %	80,3±0,6	77,6±0,8	0,78	0,27
Средняя pSO ₂ , %	95,8±0,1	92,4±0,4	0,37	0,88
ЧСС, ударов/минуту	61,1±0,7	63,9±1,4	0,69	-0,39
Среднее количество десатураций	39,1±1,7	79,6±2,5	<0,001	-13,23
Индекс десатураций	5,4±0,3	12,4±0,4	<0,001	7,48
Максимальная длительность непрерывного периода с сатурацией ниже 89%, минуты	1,9±0,2	22,1±2,9	<0,001	-6,74

Примечание: SpO₂ - насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом, измеренное неинвазивным методом, p* - уровень статистической значимости; t** - критерий Стьюдента.

В послеоперационном периоде отмечается тенденция к снижению средней сатурации у пациентов с гипокальциемией ($p=0,37$). Выявлено достоверное увеличение среднего количества десатураций у пациентов в послеоперационном периоде ($p<0,001$). Также отмечен достоверный рост показателей индекса десатурации и максимальной длительности непрерывного периода с сатурацией ниже 89% ($p<0,001$). Данные изменения могут быть вызваны развитием стойкого или преходящего рефлекторного спазма мышц гортани на фоне гипокальциемии, приводящего к дыхательным нарушениям (рисунок 4.2.3.).

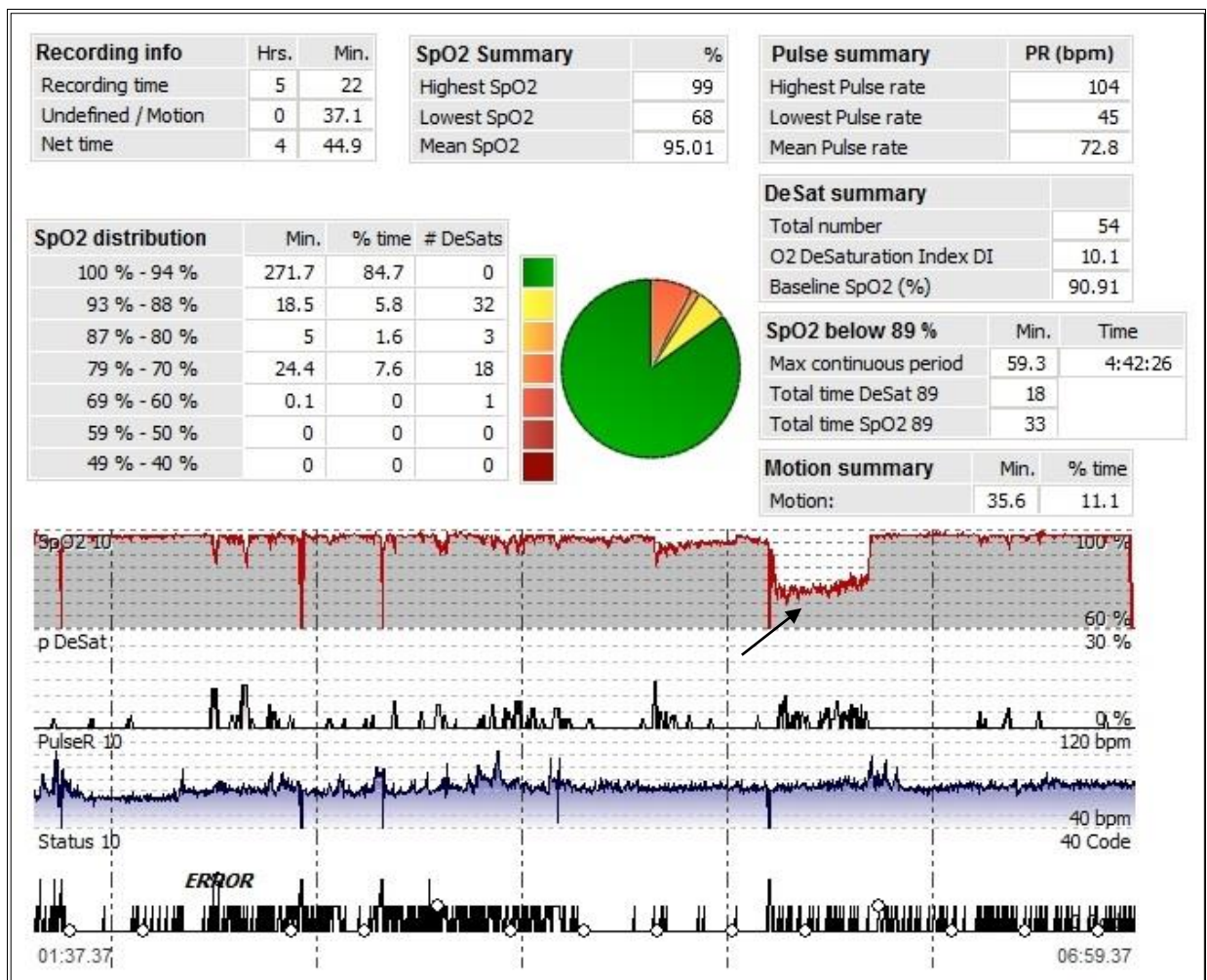


Рисунок 4.3.3 – Данные мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии пациентки К. 18 лет с послеоперационной гипокальциемией (стрелкой показан период гипоксемии в момент ларингоспазма)

4.3. Клинико-функциональные особенности проявления нарушений подвижности голосовых складок гортани в послеоперационном периоде у пациентов с опухолями щитовидной железы

Нарушение подвижности ГС гортани было выявлено у 11 (4,8%) пациентов (средний возраст $54,9 \pm 10,1$ лет). В 8 (72,7%) наблюдениях нарушение функции ВГН было односторонним, в 3 (27,3%) – двусторонним. При двустороннем парезе у 3 пациентов развился стеноз гортани, была выполнена трахеостомия. Также стеноз гортани развился у двоих пациентов с односторонним парезом мышц гортани, стеноз был компенсированным, необходимости в выполнении трахеостомии у данных пациентов не было.

Во время каждой операции ВГН идентифицировался и выделялся, визуально прослеживалась его анатомическая целостность, у пациентов с нарушением подвижности ГС гортани, включенных в исследование, непосредственного пересечения ВГН во время операции отмечено не было.

Наиболее часто в послеоперационном периоде страдала подвижность правой половины гортани – 9 (2,8%) наблюдений. Что можно объяснить особенностями расположения правого ВГН, который располагается преимущественно под углом к трахеопищеводной борозде, близко пересекается с нижней щитовидной артерией у нижнего края перстневидного хряща в области удаляемой доли ЩЖ и зоны хирургических манипуляций (таблица 4.3.1.).

Таблица 4.3.1.

Зависимость частоты нарушений подвижности ГС гортани от оперированной доли ЩЖ

Оперированная доля ЩЖ	Парез мышц гортани	Паралич мышц гортани
Правая доля ЩЖ (n=163)	6 (3,7%)	3 (1,8%)
Левая доля ЩЖ (n=152)	4 (2,6%)	1 (0,6%)
Всего (n=315)	10 (3,2%)	4 (1,3%)

Среди нозологических форм патологий ЩЖ наиболее часто нарушение подвижности ГС обнаруживалось после операций по поводу РЩЖ – парез мышц

гортани выявлен у 7 (63,6%) пациентов, паралич мышц гортани – у 2 (18,2%). Парезы мышц гортани после операций по поводу узлового зоба был выявлен у 1 (9,1%) пациента и у 1 (9,1%) пациента с ФА, параличей мышц гортани в этой группе не наблюдалось.

Клиническая характеристика пациентов с патологией гортани после операций на ЩЖ

Пациенты с односторонним нарушением подвижности ГС на 1-е сутки после операции предъявляли жалобы на осиплость голоса, повышенную утомляемость голоса, затрудненное дыхание, поперхивание при приеме жидкости, затрудненное глотание твердой пищи, чувство кома в горле и периодический сухой кашель. Жалобы предъявляли 6 (75,0%) пациентов, у 2 (25,0%) пациентов жалоб со стороны речевой и дыхательной функций не было.

Голосовые нарушения в большей степени были представлены осиплостью – 6 (75,0%) и утомляемостью голоса – 5 (62,5%) наблюдений. Поперхивание жидкой пищей отметили 2 (25,0%) пациента, что может быть связано с потерей чувствительности слизистой надгортанника и парезом мышц глотки по причине пареза ветвей верхнего гортанного нерва.

При двустороннем нарушении подвижности ГС пациентов большей степени беспокоило нарушение дыхания. У 2 пациентов с двусторонним парезом мышц гортани на 2-е сутки после операции развился декомпенсированный стеноз гортани, в обоих случаях была выполнена трахеостомия. В 1 наблюдении при двустороннем парезе мышц гортани стеноз был компенсированным, что можно объяснить фиксацией ГС в парамедианном положении. Пациенты предъявляли жалобы на осиплость голоса, затруднение при проглатывании твердой пищи, поперхивание при приеме жидкой пищи, периодический сухой кашель.

Жалобы пациентов с нарушением подвижности ГС на 1-е сутки после операции на ЩЖ представлены на рисунке 4.3.1.

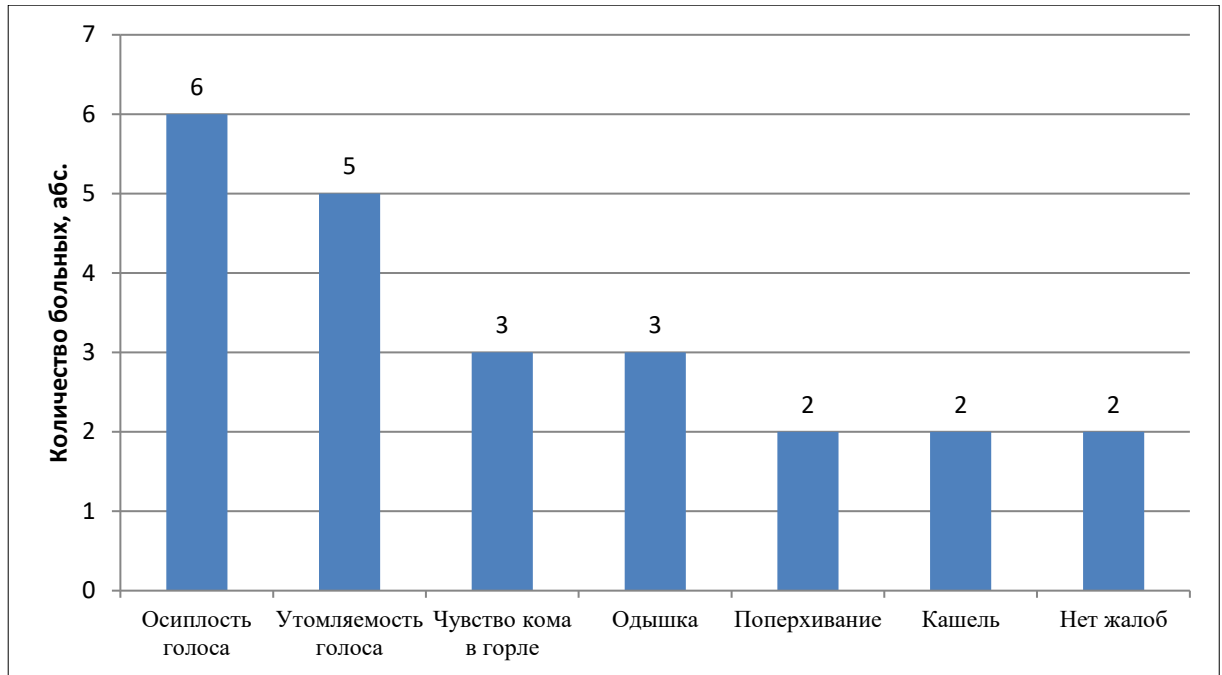


Рисунок 4.3.1 – Распределение жалоб пациентов с нарушением подвижности ГС на 1-е сутки после операции по частоте

Нарушение подвижности ГС гортани у 2 (25,0%) пациентов, не предъявлявших жалобы, было выявлено с помощью ларингоскопии.

При проведении МКП статистически значимого снижения показателей сатурации в группе пациентов с нарушением подвижности ГС гортани не было ($p=0,32$).

Динамика клинических проявлений нарушений подвижности ГС

Во всех случаях нарушений подвижности ГС гортани анатомическая целостность ВГН была сохранена, несмотря на это в послеоперационном периоде у 11 (4,8%) пациентов развились парезы и параличи мышц гортани. Эти нарушения могут быть связаны с травмированием, тракцией, термической травмой во время операции, раздражением ВГН кровью и лимфой, отеком мягких тканей в зоне операции, ишемическими нарушениями.

С первых суток при выявлении пареза мышц гортани была назначена консервативная терапия с целью улучшения нервно-мышечной проводимости, уменьшения отека и лимфорей в зоне операции. Применялись

антихолинэстеразные препараты, глюкокортикоиды, транексамовая кислота, витамины группы «В», препараты кальция.

Прозерин обратимо блокирует холинэстеразу, приводя к кумуляции и увеличению эффекта ацетилхолина на ткани и улучшению нервно-мышечной проводимости. Вводился подкожно по 0,5 мг (1 мл 0,05% раствора) 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Витамины В1 и В6 имеют важное значение в обменных процессах, в проведении нервного возбуждения в синапсах. Вводились внутримышечно по 1 мл через день (по 10 инъекций).

Для дальнейшего наблюдения и лечения все пациенты с нарушениями подвижности ГС после выписки направлялись к фониатру и логопеду-фонопеду в БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР»

На фоне проводимого лечения количество пациентов с парезом мышц гортани и характер их жалоб изменялся. После выписки из стационара процент жалоб на речевые и дыхательные нарушения увеличился, что связано с возвращением пациентов к привычному образу жизни и увеличением физических и речевых нагрузок. По мере фонопедической терапии в дальнейшем пациенты отмечали улучшение речевой функции.

На фоне проведенной консервативной терапии у всех трех пациентов с двусторонним парезом мышц гортани была отмечена компенсация дыхательной недостаточности, деканюляция была выполнена на 10-12 сутки после операции. Полное восстановление речевой функции наблюдалось у 1 пациента, у 2 пациентов осталась осиплость голоса, что связано с развитием дегенерации мышц гортани. Нормализация глотания была отмечена в течение 2-3 месяцев после операции.

Сроки восстановления подвижности ГС.

В течение 12 месяцев полное восстановление подвижности ГС гортани наблюдали у 9 (81,8%) пациентов. Из них у 5 (45,4%) пациентов при контрольной непрямой ларингоскопии через 1 месяц после операции отсутствовали явления

пареза мышц гортани. Спустя 3 месяца у 3 (27,3%) пациентов отмечено восстановление подвижности ГС, через 6 месяцев – у 1 (9,1%) пациента. У 2 (18,2%) пациентов спустя 1 год после операции восстановления подвижности ГС не произошло, был констатирован паралич мышц гортани.

В группе пациентов с односторонним нарушением подвижности ГС восстановление было отмечено у 8 (72,7%) пациентов. Из 3 пациентов с двусторонним нарушением подвижности ГС полное восстановление наблюдалось у 1, восстановление подвижности одной половины гортани – у 2 пациентов.

Быстрее восстановление происходило у пациентов после гемитиреоидэктомии ($21,6 \pm 5,6$ дней). Длительнее всего подвижность ГС восстанавливалась после тиреоидэктомии с ФФЛ, что можно объяснить большей распространенностью опухолевого процесса, более выраженным травмированием мягких тканей.

4.4. Лечебные и реабилитационные мероприятия при периоперационных осложнениях у пациентов с опухолями щитовидной железы

Пациенты с злокачественными опухолями ЩЖ были разделены на три группы в зависимости от вида лечения: 1 группа - 39 пациентов со средним возрастом $47,8 \pm 15,3$ лет, 2 группа – 101 пациент со средним возрастом $51,3 \pm 13,2$ лет и контрольную группу – 35 пациентов со средним возрастом $51,4 \pm 14,4$ лет. Пациенты 1 группы получали сочетание введения дексаметазона 8 мг с транексамовой кислотой 1000 мг, пациенты 2 группы получали дексаметазон 8 мг, 3 группа пациентов являлась контрольной. Группы были сопоставимы по сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии. При этом оценивали объем лимфореи и продолжительность госпитализации.

С целью профилактики и лечения длительной лимфореи применяли комбинацию транексамовой кислоты с дексаметазоном (патент РФ № 2721781 от 27.11.2019). За 30 - 45 минут до операции пациенту однократно вводилась транексамовую кислоту в дозе 1000 мг в виде внутривенной инфузии (в 250 мл

0,9% раствора натрия хлорида при скорости 5 мл/мин). Сразу после операции однократно внутривенно струйно вводили 8 мг дексаметазона. В последующие 5 дней послеоперационного периода 1 раз в день вводилась внутривенно транексамовая кислота в дозе 1000 мг (в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида при скорости 5 мл/мин) и в течение 3 дней 1 раз в день внутримышечно вводили 8 мг дексаметазона.

Транексамовая кислота не назначалась пациентам с риском развития тромбозов, при наличии в анамнезе тромбозов, гиперкоагуляции по данным коагулограммы.

Пациентам второй группы дексаметазон вводился однократно внутривенно струйно в дозе 8 мг сразу после операции, затем в течение 3 дней 1 раз в день внутримышечно в той же дозе.

Объем и продолжительность лимфореей оценивался по количеству выделенной по дренажам и эвакуированной пункционно лимфы. Показатели объема лимфореей представлены в таблице 4.4.1.

Таблица 4.4.1.

Сравнительная динамика объема лимфореей у пациентов в группах с различной схемой терапии

Группы	N	Лимфореей в 1-е сутки после операции, мл		Лимфореей на 3-и сутки после операции, мл	
		Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
Группа 1 Д 8 мг + ТК 1000 мл	39	18,9	±16,9	8,6	±5,4
Группа 2 Д 8 мг	101	19,1	±17,0	10,5	±8,5
Группа 3 Без Д и ТК	35	18,1	±17,0	14,4	±10,2
p*		p=0,99		p=0,01	
F**		F=0,01		F=4,66	

Примечание: Д – дексаметазон, ТК – транексамовая кислота, p* - уровень статистической значимости; F** - критерий Фишера

Объем лимфорей в 1-е сутки после операции составил в 1 группе $18,9 \pm 16,9$ мл, во 2 группе – $19,1 \pm 17,0$ мл, в 3 группе – $18,1 \pm 17,0$ мл ($p=0,99$). Объем лимфорей взаимосвязан с продолжительностью операции, то есть с объемом операции (рисунок 4.4.1.).

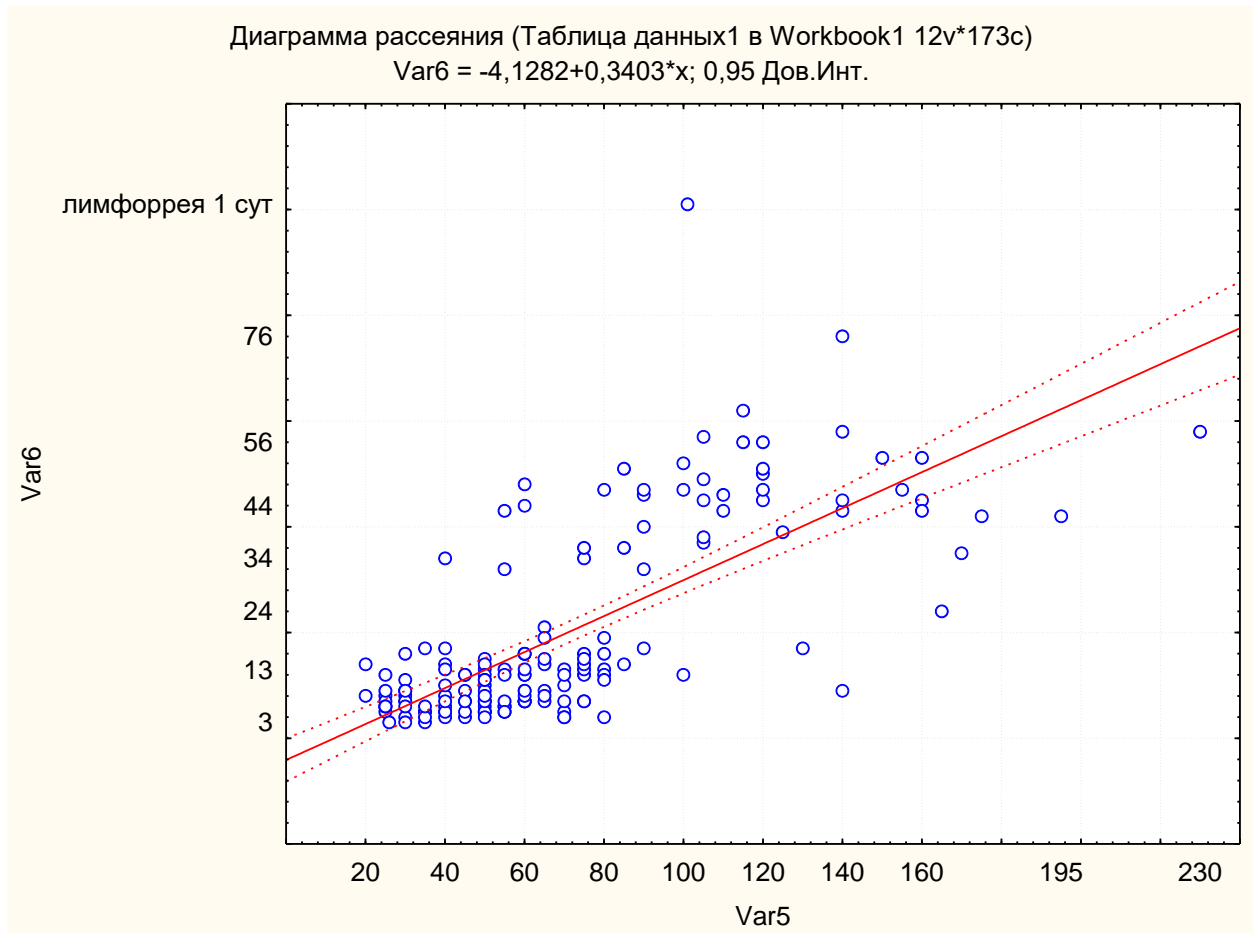


Рисунок 4.4.1 – Взаимосвязь объема лимфорей в сутки после операции от продолжительности операции ($r=0,75$, $p=0,001$)

На 3-и сутки после операции отмечается снижение объема лимфорей во всех трех группах. При сравнительном анализе объем лимфорей в 1 группе пациентов, получавших дексаметазон с транексамовой кислотой, составил $8,6 \pm 5,4$ мл, что достоверно ниже, чем в двух других группах – $10,5 \pm 8,5$ мл и $14,4 \pm 10,2$ мл соответственно ($p=0,01$).

Оценена длительность стационарного лечения у пациентов с опухолями ЩЖ в зависимости от проведенной схемы терапии. Показатели продолжительности госпитализации пациентов представлены в таблице 4.4.2.

Таблица 4.4.2.

Продолжительность пребывания на стационарном лечении пациентов в группах с различной схемой терапии

Группы	N	Койко-дни	
		Среднее	Стандартное отклонение
Группа 1 Д 8 мг + ТК 1000 мл	39	13,2	±3,2
Группа 2 Д 8 мг	101	13,9	±3,9
Группа 3 Без ДК и ТК	35	14,1	±4,9
p*		p=0,61	
F**		F=0,496	

Примечание: Д – дексаметазон, ТК – транексамовая кислота, p* - уровень статистической значимости; F** - критерий Фишера

Продолжительность пребывания на стационарном лечении пациентов в 1 группе составила 13,2±3,2 койко-день, во 2 группе – 13,9±3,9 койко-день, в 3 группе – 14,1±4,9 койко-день. По результатам анализа отмечена тенденция к снижению длительности пребывания в стационаре у пациентов первой группы, получавших лечение дексаметазоном и транексамовой кислотой (p=0,61).

Сравнительная характеристика групп пациентов с послеоперационными осложнениями и без них в зависимости от схемы терапии представлены в таблице 4.4.3.

Сравнительная характеристика групп пациентов с послеоперационными осложнениями и без них в зависимости от схемы терапии

Группы	Общее число пациентов (n=175)		p*	z**
	Группа без осложнений (n=114)	Группа с п/осложнениями (n=61)		
Группа 1 Д 8 мг + ТК 1000 мл, чел./%	21/18,42	18/29,51	0,13	1,49
Группа 2 Д 8 мг, чел./%	73/64,04	28/45,9	0,03	2,14
Группа 3 Без ДК и ТК, чел./%	20/17,5	15/24,6	0,35	0,92

Примечание: Д – дексаметазон, ТК – транексамовая кислота, p* - уровень статистической значимости; z** - статистический критерий для проверки гипотез о средних величинах

На фоне лимфореи в послеоперационном периоде наблюдалось нагноение раны у пациентки из 3 группы, к которому привело инфицирование лимфокисты с развитием флегмоны шеи.

Осложнений, связанных с непосредственным введением лекарственных средств (дексаметазона и транексамовой кислоты) в исследовании не наблюдалось. Летальности среди пациентов трех групп не отмечено.

ГЛАВА 5. ПРЕДИКТОРЫ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При интраоперационной верификации метастазов в VI группе лимфатических узлов выполнялась одномоментная ФФЛ, при выявлении метастазов при плановом гистологическом исследовании операционного материала ФФЛ выполнялась вторым этапом (рисунок 5.1.).

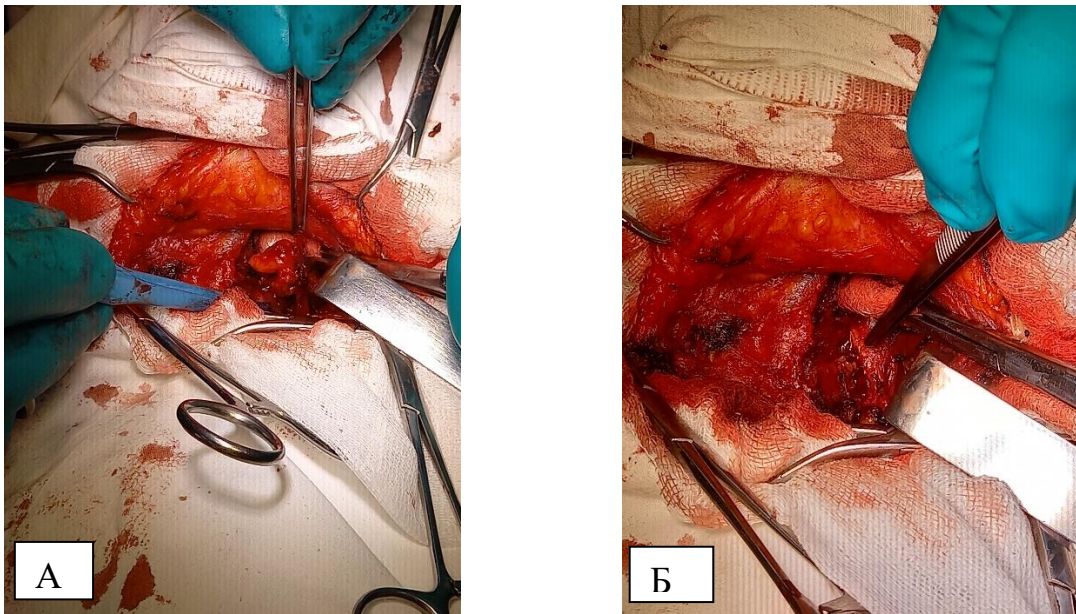


Рисунок 5.1 – Этапы выполнения ЦЛ. А – удаляемая центральная клетчатка с лимфоузлами. Б – вид операционной раны после удаления материала, пинцетом показан ВГН.

Из 80 пациентов после тиреоидэктомии с ЦЛ и 95 пациентов после гемитиреоидэктомии с ПЛ у 68 (38,9%) пациентов были выявлены метастазы в VI группе лимфатических узлов. Во всех 68 случаях операция была дополнена ФФЛ, из которых в 25 (36,8%) наблюдениях выявлены метастазы в II-V группах лимфатических узлов (рисунок 5.2., 5.3., 5.4., 5.5.).

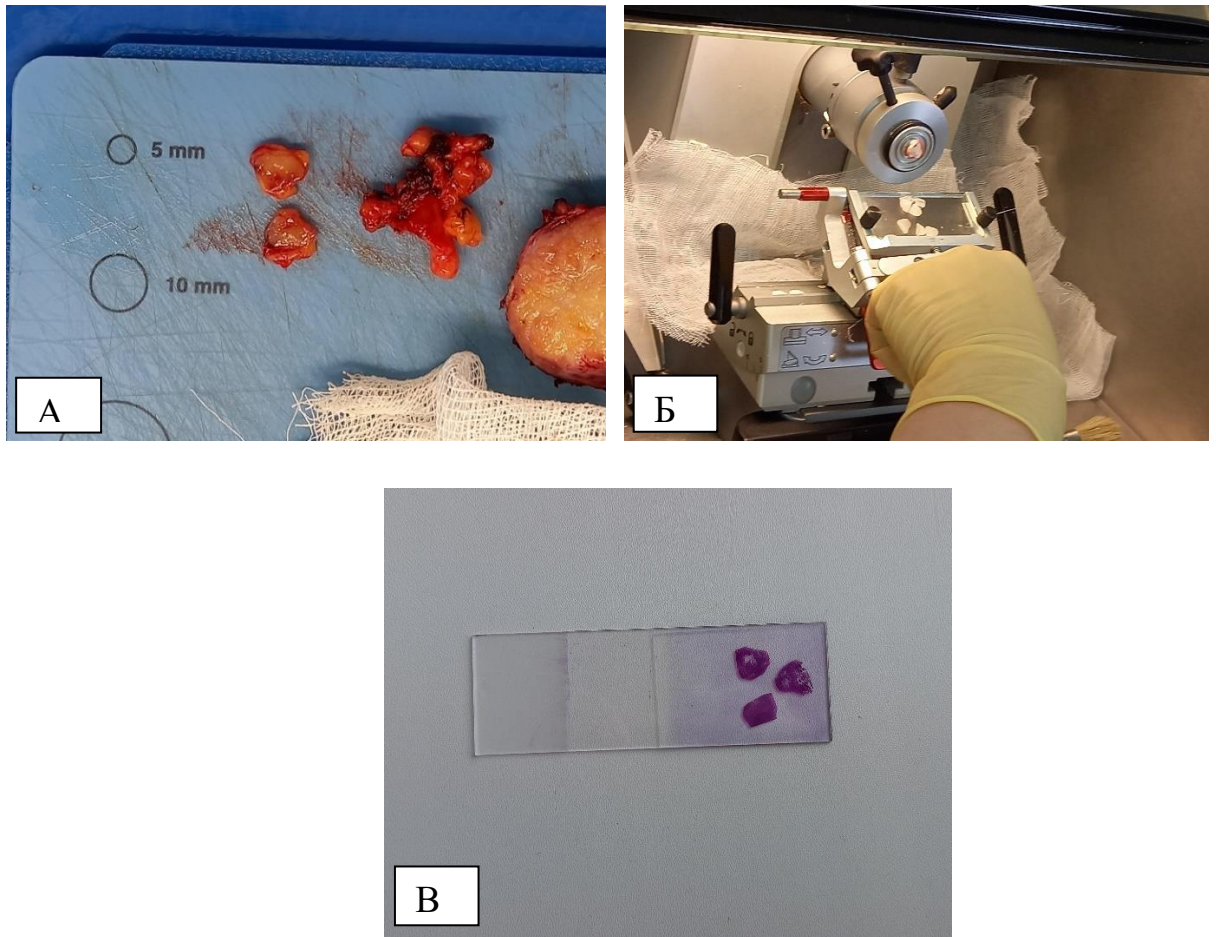


Рисунок 5.2. А, Б, В – Этапы срочного гистологического исследования лимфоузлов паратрахеальной клетчатки.

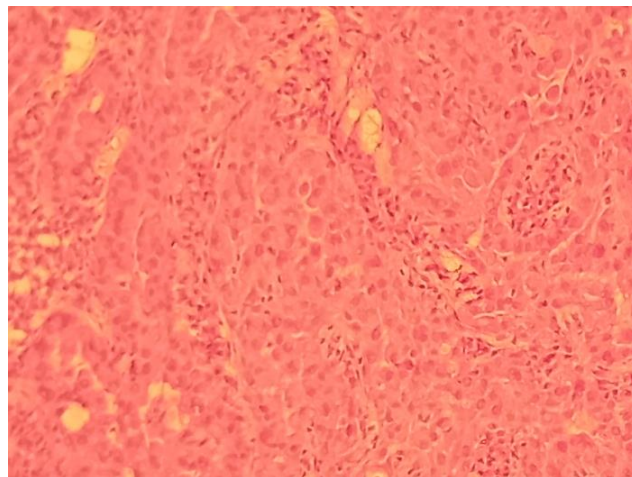


Рисунок 5.3 – Гистологическая картина метастаза папиллярного РЦЖ.

окраска гематоксилин-эозин,

ув. x400

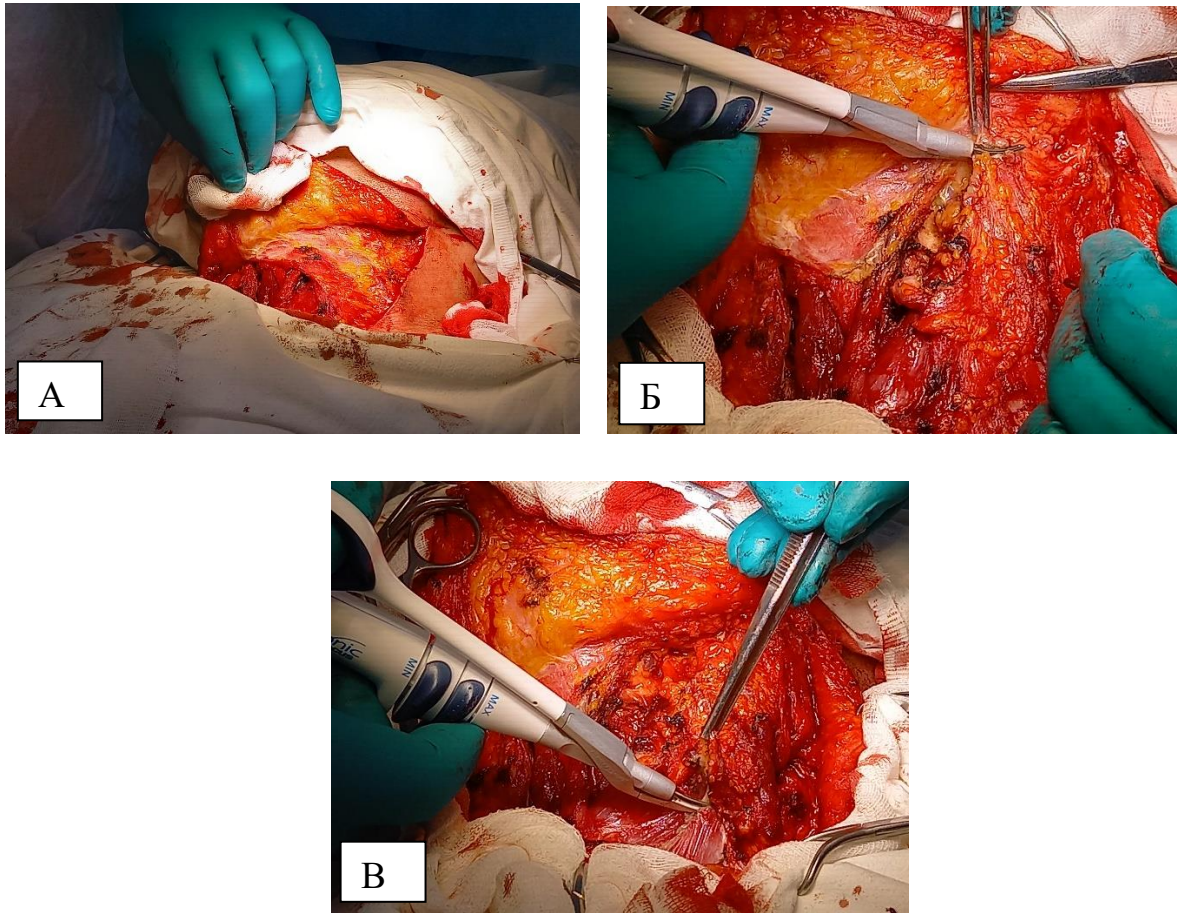


Рисунок 5.4. А, Б, В – Этапы выполнения ФФЛ.

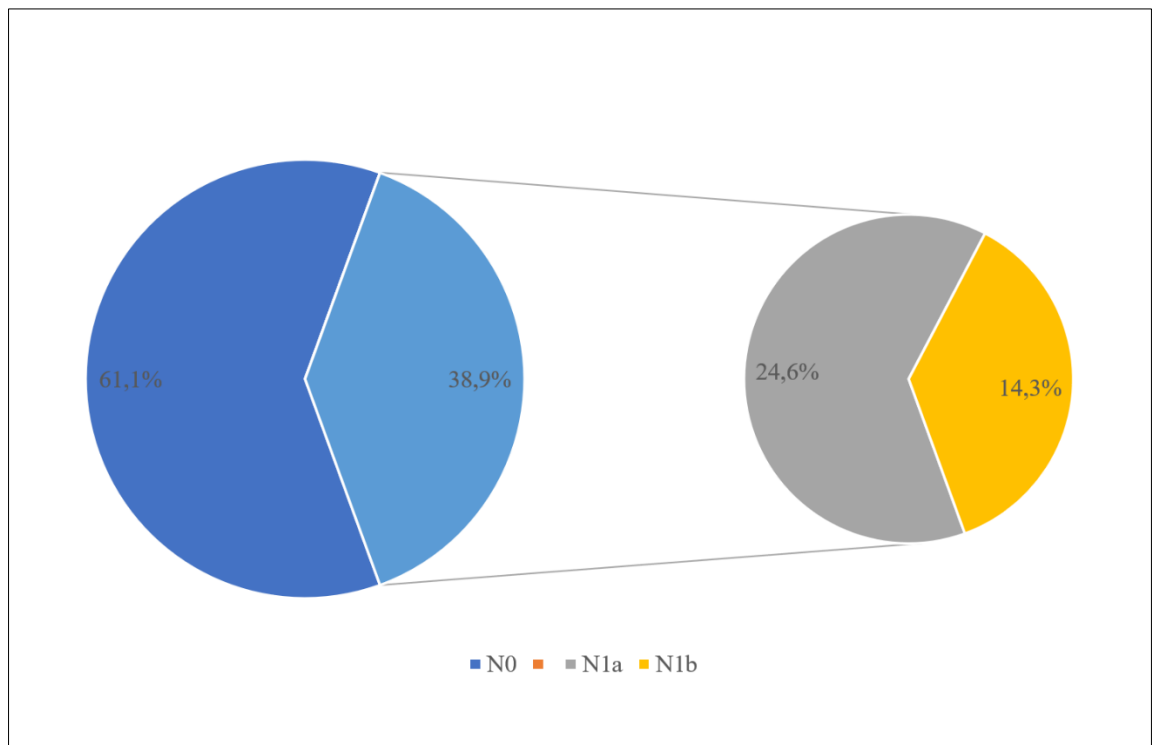


Рисунок 5.5 – Структура метастатического поражения лимфатических узлов при РЦЖ

Срочное интраоперационное гистологическое исследование было проведено у 194 (84,3%) пациентов. При этом совпадение результатов срочного интраоперационного гистологического и окончательного гистологического исследований опухоли ЩЖ выявлено в 159 (81,9%) наблюдений. Наиболее часто трудности в интерпретации результатов срочного интраоперационного гистологического исследования замороженных срезов возникают при дифференциальной диагностике между папиллярным РЦЖ на фоне неопухолевой тиреоидной патологии (АИТ, узловой зоб), фолликулярной опухолью и фолликулярным РЦЖ – 10 (52,6%), 7 (36,8%) и 4 (21,1%) наблюдений соответственно (рисунок 5.6.).

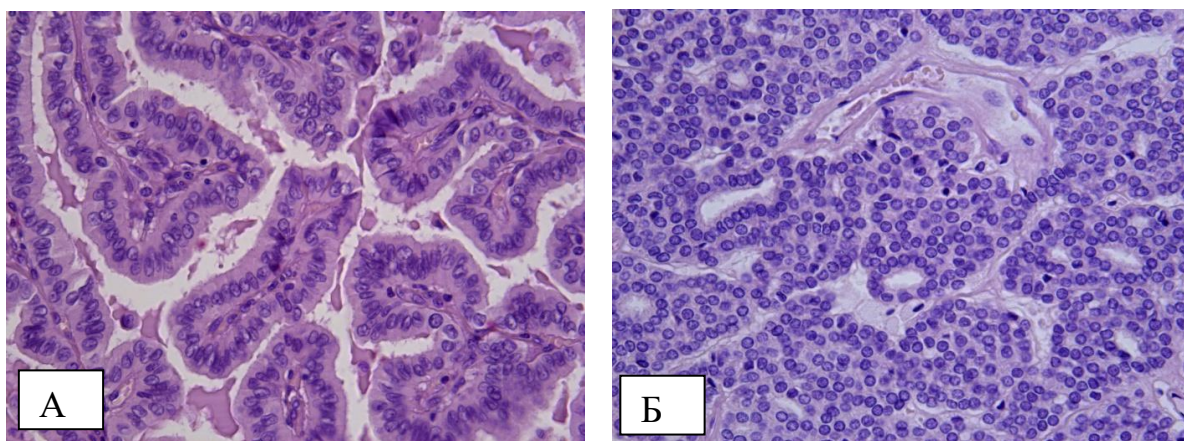


Рисунок 5.5 – Гистопрепараты гистологического исследования. А – папиллярный РЦЖ, Б – фолликулярный РЦЖ.

окраска гематоксилин-эозин,
ув. А-Б – х400

Нужно также отметить, что в большинстве случаев неверной интерпретации результатов срочного интраоперационного гистологического исследования опухоли были слабодифференцированные (G I) – 12 (63,2%) наблюдений. При гистологическом исследовании доброкачественных опухолей ЩЖ наиболее часто неверное заключение встречалось при дифференциальной диагностике между фолликулярной опухолью и ФА – 10 (62,5%) наблюдений.

У 68 (38,9%) пациентов с РЩЖ в результате рутинного гистологического исследования операционного материал в паратрахеальных лимфоузлах (VI группа) были обнаружены метастазы. Из них в 25 (36,8%) наблюдениях при интраоперационном гистологическом исследовании замороженных срезов метастазы не были обнаружены, что может быть связано с наличием субкапсулярных микрометастазов – 12 (17,6%) случаев.

Необходимость выполнения ИГХ-исследования возникла у 20 (8,7%) пациентов, при гистологическом исследовании опухолей ЩЖ, которых возникли трудности в трактовке диагноза.

При фолликулярном РЩЖ обнаружена экспрессия цитокератина AE1/AE3, цитокератина 19, TTF-1, тиреоглобулина, HBME-1, галектина 3. При медуллярном РЩЖ - TTF-1, РЭА, кальцитонина (рисунок 5.6.)

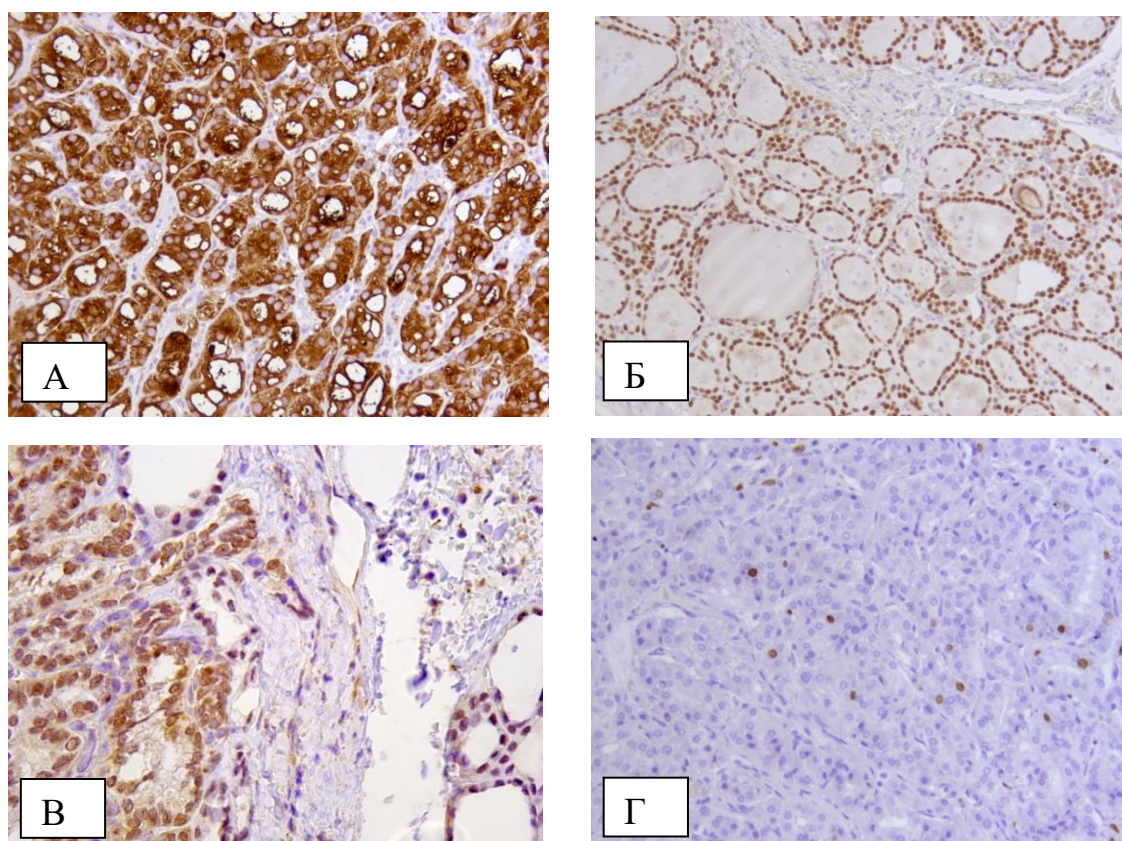


Рисунок 5.6 – ИГХ-картина папиллярного РЩЖ. А – панель с моноклональным антителом - Thyroglobulin, Б - панель с моноклональным антителом – TTF-1, Г - панель с моноклональным антителом – p53, Д - панель с моноклональным антителом – Ki67.

ув. А-Г – х400

Фенотипы папиллярного и фолликулярного РЩЖ сходны, потому что они происходят из одного эпителия – фолликулярного. Оба варианта РЩЖ экспрессируют тиреоглобулин. Иногда одна и та же опухоль на разных участках имеет разные дифференцировки или промежуточную дифференцировку. Поэтому галектин 3 наряду с НВМЕ-1 и цитокератином 19 используется не для разграничения фолликулярного и папиллярного рака, а для определения потенциала злокачественности фолликулярных опухолей. Медуллярный РЩЖ, который имеет много вариантов, некоторые из которых могут напоминать солидные варианты папиллярного и фолликулярного рака, диагностируется по экспрессии кальцитонина, хромогранина, синаптофизина и РЭА.

Сравнительная характеристика пациентов с РЩЖ в зависимости от метастатического поражения региональных лимфатических узлов

С целью выявления предикторов лимфогенного метастазирования проведен сравнительный анализ групп пациентов по возрасту, полу, ИМТ, сопутствующей патологии, отягощенной наследственности по онкологическим заболеваниям, объему ЩЖ, гистологическому типу РЩЖ, размеру и распространенности первичной опухоли, наличию фоновой доброкачественной патологии ЩЖ, уровню дифференцировки РЩЖ.

Пациенты были разделены на три группы: I – пациенты без метастазов в периферических лимфоузлах (N0) – 107 человек, II – пациенты с метастазами в паратрахеальных лимфоузлах (VI группу лимфатических узлов) (N1a) – 43 человека, III – пациенты с метастазами в лимфоузлы боковой клетчатки шеи (II-V группы лимфатических узлов) (N1b) – 25 человек (таблица 5.1.).

Сравнительная характеристика групп пациентов по основным исходным показателям

Показатель	Общее число пациентов (n=175)				
	N0 (n=107)	N1a (n=43)	N1b (n=25)	p*	χ^2 **
Отягощенная по онкологическим заболеваниям наследственность, (чел./%)	32/29,9	12/27,9	6/24,0	<0,001	55,49
Пол					
Мужчины, чел./%	15/14,1	5/11,6	9/36,0	0,02	8,09
Женщины, чел./%	92/85,9	38/88,4	16/64,0		
Место проживания					
Город, чел./%	43/40,2	12 /27,9	11/44,0	0,29	2,46
Село, чел./%	64/59,8	31/72,1	14/56,0		
Фоновые заболевания					
Фолликулярная аденома, чел./%	10/9,3	3/7,0	3/12,0	0,78	0,49
Аутоиммунный тиреоидит, чел./%	21/19,6	14/32,6	7/ 28,0	0,22	3,07
Узловой зоб, чел./%	14/13,1	4/9,0	3/12,0	0,81	0,415
Степень инвазии					
Нет инвазии, чел./%	33/30,8	11/27,9	4/16,0	0,05	9,48
Начальная инвазия, чел./%	30/28,0	8/18,6	4/16,0		
Инвазия капсулы чел./%	23/21,5	16/37,2	8/32,0		
Инвазия мягких тканей, чел./%	21/19,6	8/18,6	9/36,0		
Уровень дифференцировки РЩЖ					
Grade 1, чел./%	39/36,4	9/20,9	7/28,0	0,39	4,15
Grade 2, чел./%	66/61,7	33/76,7	18/72,0		
Grade 3, чел./%	2/1,9	1/2,3	0/0		
Тип РЩЖ					
Папиллярный, чел./%	95/88,8	42/97,7	22/88,0	0,23	5,58
Медуллярный, чел./%	8/7,5	0/0	3/12,0		
Фолликулярный, чел./%	4/3,7	1/2,3	0/0		

Примечание: N0 – группа пациентов без региональных метастазов, N1a – группа пациентов с метастазами в лимфоузлы VI группы, N1b – группа пациентов с метастазами в лимфоузлы II-V групп; p* - уровень статистической значимости; χ^2 ** - непараметрический критерий для статистической проверки гипотезы о статистической связи между двумя переменными

Согласно данным таблицы, отягощенная по онкологическим заболеваниям наследственность достоверно не повышает риск метастазирования в региональные лимфатические узлы ($p < 0,001$). Доля мужчин в группе пациентов с метастазами в лимфоузлы боковой клетчатки шеи (N1b) достоверно выше, чем в двух других группах, что определяет мужской пол как один из факторов риска регионального метастазирования РЩЖ ($p = 0,02$) (рисунок 5.7.).

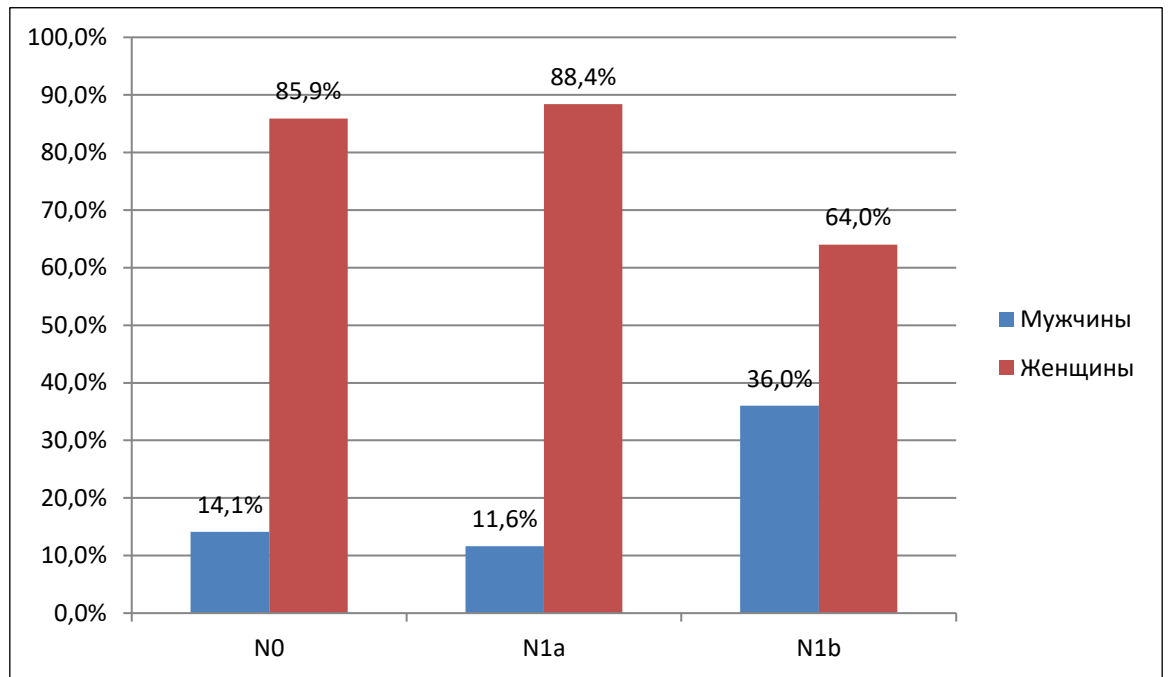


Рисунок 5.7 – Сравнение относительного количества пациентов обоих полов в первой (N0), второй (N1a) и третьей (N1b) группах

При анализе места проживания статистически значимых различий обнаружено не было ($p = 0,29$).

В структуре фоновой патологии ЩЖ не выявлено достоверного влияния на вероятность метастазирования при ФА ($p = 0,78$) и узловом зобе ($p = 0,81$), наблюдается тенденция к увеличению доли пациентов с метастазами в лимфатических узлах, у которых РЩЖ сочетается с АИТ ($p = 0,22$).

При анализе частоты степени инвазии капсулы ЩЖ опухолью обнаружено, что в группе пациентов без метастазов преобладают опухоли без инвазии капсулы – 33 (30,8%) и начальной инвазией капсулы ЩЖ – 30 (28,0%) наблюдений, тогда как в группе пациентов с метастазами в лимфоузлы II-V групп преобладают

опухоли с инвазией капсулы ЩЖ – 8 (32,0%) и инвазией мягких тканей вокруг ЩЖ – 9 (36,0%). Таким образом можно сделать вывод, что с ростом степени инвазии РЩЖ повышается риск метастатического поражения региональных лимфатических узлов ($p=0,05$). В то же время отсутствие инвазии капсулы ЩЖ не исключает метастазирование РЩЖ в пре- и паратрахеальные лимфатические узлы.

Статистически значимых различий в группах пациентов при анализе уровня дифференцировки ($p=0,39$) и типа РЩЖ ($p=0,23$) обнаружено не было.

Частота встречаемости сопутствующей патологии в каждой группе представлена в таблице 5.1.2.

Таблица 5.2.

Сравнительная характеристика групп пациентов по сопутствующей патологии

Сопутствующие заболевания	Общее число пациентов (n=175)			p*	χ^2 **
	N0 n=107	N1a n=43	N1b n=25		
Сердечно-сосудистые заболевания, чел./%	47/43,9	10/23,3	8/32	0,05	5,94
Заболевания эндокринной системы, чел./%	12/11,2	1/ 2,3	2/8	0,21	3,10
Заболевания дыхательной системы, чел./%	11/10,3	3/7,0	1/ 4	0,23	2,88
Заболевания пищеварительной системы, чел./%	5/4,7	8/18,6	2/8	0,02	7,60
Заболевания мочевыделительной системы, чел./%	10/9,3	2/ 4,6	2/8	0,63	0,92
Онкологические заболевания, чел./%	9/8,4	0/0	2/8	0,15	3,83
Заболевания кроветворных органов, чел./%	2/1,9	3/7,0	3/12	0,06	5,52

Примечание: N0 – группа пациентов без региональных метастазов, N1a – группа пациентов с метастазами в лимфоузлы VI группы, N1b – группа пациентов с метастазами в лимфоузлы II-V групп; p* - уровень статистической значимости; χ^2 ** - непараметрический критерий для статистической проверки гипотезы о статистической связи между двумя переменными

Согласно данным таблицы, в группе пациентов с метастазами в лимфатические узлы II-V групп достоверно больше сопутствующей сердечно-сосудистой патологии ($p=0,05$). Также отмечается неблагоприятная роль сопутствующей патологии пищеварительной системы на появление метастазов в лимфоузлах VI группы ($p=0,02$).

Основные количественные характеристики в каждой группе в отдельности представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3.

Сравнительная характеристика групп пациентов с метастазами в лимфатических узлах и без них по некоторым основным показателям

Показатель	Общее число пациентов (n=175)				
	N0 (n=107)	N1a (n=43)	N1b (n=25)	p*	F**
Возраст, годы	53,3±13,1	44,9±13,3	48,4±15,4	0,02	6,27
ИМТ, кг/м ²	27,4±4,8	26,3±5,1	26,8±5,7	0,43	0,85
Давность заболевания, мес.	25,6±47,6	22,6±34,5	11,4±23,5	0,32	1,15
Объем щитовидной железы, см ³	26,1±20,4	27,4±14,1	36,8±35,9	0,09	2,41
Размер опухоли щитовидной железы, см	1,4±0,8	1,7±0,9	1,9±1,0	<0,001	19,95
Размеры лимфоузла, см	0,5±0,5	0,7±0,5	1,5±1,5	0,98	0,01
Длительность госпитализации, сутки	11,8±3,1	14,4±5,2	18,0±7,1	<0,001	21,84

Примечание: p* - уровень статистической значимости; F** - критерий Фишера

Средний возраст пациентов с метастазами в II-V группе лимфоузлов составил 48,4±15,4 лет, что достоверно больше, чем у пациентов второй группы - 44,9±13,3 лет ($p=0,02$). Метастазы при РЦЖ в VI группу лимфатических узлов встречались наиболее часто у пациентов среднего возраста, в возрастном диапазоне от 31 до 60 лет. В группе пациентов с метастазами в II-V группы лимфатических узлов пациенты наиболее часто были в молодом и старческом возрасте и составили 12,0% и 8,0% соответственно (таблица 5.4.).

Распределение групп пациентов в зависимости от возраста

Возраст	Распределение пациентов в зависимости от состояния региональных лимфоузлов		
	N0 (n=107)	N1a (n=43)	N1b (n=25)
До 20 лет	2 (1,9%)	2 (4,7%)	1 (4,0%)
21-30 лет	3 (2,8%)	4 (9,3%)	3 (12,0%)
31-40 лет	16 (14,9%)	10 (23,2%)	4 (16,0%)
41-50 лет	19 (17,7%)	11 (25,5%)	5 (20,0%)
51-60 лет	28 (26,2%)	12 (27,9%)	5 (20,0%)
61 -70 лет	34 (31,8%)	2 (4,7%)	5 (20,0%)
Старше 70 лет	5 (4,7%)	2 (4,7%)	2 (8,0%)

Примечание: N0 – группа пациентов без региональных метастазов, N1a – группа пациентов с метастазами в лимфоузлы VI группы, N1b – группа пациентов с метастазами в лимфоузлы II-V групп

Статистически значимых отличий в группах исследования по ИМТ ($p=0,43$), давности заболевания ($p=0,32$) выявлено не было.

Отмечена тенденция к увеличению объема щитовидной железы в группах пациентов с метастазами в региональных лимфоузлах: $27,4 \pm 14,1$ см³ во второй группе и $36,8 \pm 35,9$ см³ – в третьей ($p=0,09$).

Размеры опухоли ЩЖ достоверно больше во второй и третьей группах – $1,7 \pm 0,9$ см и $1,9 \pm 1,0$ см соответственно ($p < 0,001$).

Микрокарциномы ЩЖ наиболее часто встречались в группах пациентов без региональных метастазов и метастазами в VI группу лимфатических узлов, чем в группе больных с метастазами в II-V группы.

Таким образом, между размерами первичной опухоли и региональным метастазированием РЩЖ имеется прямая связь. С увеличением размеров опухоли увеличивается частота метастазирования в региональные лимфатические узлы. Данные представлены в таблице 5.5.

Распределение групп пациентов в зависимости от размера первичной опухоли ЩЖ

Размер опухоли	Распределение пациентов в зависимости от состояния региональных лимфоузлов			Всего
	N0 (n=107)	N1a (n=43)	N1b (n=25)	
до 1 см	23 (21,5%)	6 (13,9%)	2 (8,0%)	31
1-2 см	57 (53,3%)	24 (55,8%)	11 (44,0%)	92
2-3 см	20 (18,7%)	7 (16,3%)	7 (28,0%)	34
3-4 см	4 (3,7%)	2 (4,7%)	4 (16,0%)	10
4-5 см	3 (2,8%)	4 (9,3%)	1 (4,0%)	8

Продолжительность госпитализации достоверно больше в группе пациентов с метастазами в лимфоузлы II-V групп ($p < 0,001$). Что объяснимо преобладанием в данной группе пациентов, получивших расширенные операции на ЩЖ и региональных лимфатических коллекторах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы лечения узлового поражения ЩЖ являются одной из значимых проблем современной эндокринной хирургии (Заривчацкий М.Ф., 2011; Романчишен А.Ф., 2017). Несмотря на разработанность методик операций на ЩЖ, в техническом плане тиреоидная хирургия обладает определенными сложностями, что связано с нахождением ЩЖ вблизи с важнейшими анатомическими структурами шеи, которые обладают малыми размерами и вариантами различного топографического расположения (Романчишен А.Ф., 2009; Кухтенко Ю.В., 2015; Вабалайте, К.В. 2018; Белоконев В.И, 2020; Naugen V.R., 2016).

Послеоперационные осложнения хирургического лечения опухолей ЩЖ являются довольно серьезной и частой проблемой современной тиреологии (Валдина Е.А., 2005; Тотоева З.Н., 2014). По данным Giordano D., частота специфических осложнений, то есть непосредственно связанных с операцией на ЩЖ, достигает 52% (Giordano D., 2012).

В литературе значительное внимание уделено вопросам послеоперационного гипопаратиреоза, несмотря на это до настоящего времени спорным остается вопрос относительно факторов, которые способствуют развитию подобного осложнения (Kakava K., 2016).

Недооценка частоты послеоперационных осложнений, их позднее выявление, несвоевременно начатое лечение приводят к формированию стойких нарушений, существенно утяжеляющие течение послеоперационного периода и значительно ухудшающие качество жизни пациентов. Уточнение причин осложнений, выделение факторов риска позволят разработать методы профилактики и определить рациональный алгоритм послеоперационного ведения пациентов (Романчишен А.Ф., 2014).

Оптимизация методов консервативной терапии пациентов, при сохраненной непрерывности ствола гортанного нерва с его преходящей ишемией за счет

компрессии отеком мягких тканей, рубцовой тканью, либо с раздражением его кровью и лимфой позволит значительно улучшить исходы лечения и повысить качество жизни пациентов с парезами мышц гортани. Также на данный момент остается нерешенным вопрос реабилитации пациентов с дыхательными нарушениями, при сохранении приемлемой голосовой функции. Кроме того, до сегодняшнего дня нерешенным остается вопрос относительно выполнения профилактической центральной лимфодиссекции (ЦЛ), нет единого мнения в плане объеме лимфодиссекции при РЩЖ (Румянцев П.О., 2015; Романчишен А. Ф., 2017; Вабалайте, К.В. 2018; Sturgeon С., 2016; Lim Y.C., 2016).

Таким образом, весьма целесообразным и важным представляется совершенствование подходов к тактике хирургического лечения у пациентов с опухолями ЩЖ для снижения числа послеоперационных осложнений и улучшения качества жизни, что определяет актуальность темы исследования в научном и практическом отношении.

Целью нашей работы явилось улучшение результатов хирургического лечения у пациентов с опухолями щитовидной железы путем оптимизации лечебного и реабилитационного алгоритма при периоперационных осложнениях.

Нами была проанализирована эпидемиологическая характеристика заболеваний ЩЖ в УР. В 2018 г. в УР общая заболеваемость тиреоидной патологией составляла 1833,1 на 100 тыс. населения (в 2008 г. – 1171,2). Заболеваемость доброкачественной патологией щитовидной железы в Удмуртской Республике за последние 10 лет возросла в 1,56 раз, прирост заболеваемости составил 56,5%, при среднегодовом темпе прироста в 5,1%.

Среди городов УР наиболее высокий показатель заболеваемости тиреоидной патологией в 2018 г. установлен в Сарапуле - 2337,0 на 100 тыс. населения, в абсолютных цифрах 2274 горожан имеют различные заболевания ЩЖ. Районами УР с наибольшей распространенностью заболеваний ЩЖ являются Кизнерский, Кезский и Можгинский, заболеваемость в этих районах в 2018 г. составила 4719,2 на 100 тыс. населения, 3981,2 на 100 тыс. населения и 3465,2 на 100 тыс. населения соответственно. Высокая заболеваемость, по-

видимому, связана с загрязнением окружающей среды выбросами завода по уничтожению химического оружия, электрогенераторного завода, радиозавода и предприятий сельского хозяйства, располагающихся в этих регионах.

СП заболеваемости РЩЖ в УР на оба пола вырос с $2,6 \pm 0,4$ на 100 тыс. населения в 2008 г. до $6,6 \pm 0,6$ случаев на 100 тыс. населения в 2018 г. Заболеваемость РЩЖ за исследованный период возросла в 2,53 раза, прирост заболеваемости составил 156,8 %, что выше, чем в ПФО (39,3%) и РФ (37,4%). Среднегодовой темп прироста составил в УР 9,9%. По прогнозу заболеваемость РЩЖ в УР в 2023 г. может составить 10,2 на 100 тыс. населения.

Выявлена тенденция снижения смертности и процента одногодичной летальности больных от РЩЖ на территории УР. Отмечается снижение показателя смертности от РЩЖ с $0,4 \pm 0,1$ на 100 тысяч населения в 2008 г. до $0,36 \pm 0,1$ в 2018 г., что соизмеримо с данными по РФ. Смертность среди больных РЩЖ в РФ снизилась с $0,4 \pm 0,01$ на 100 тысяч населения в 2008 г. до $0,37 \pm 0,01$ в 2018 г. Процент одногодичной летальности больных РЩЖ в УР сократился с 3,8% в 2008 г. до 2,0% в 2018 г.

В исследовании представлен анализ лечения 230 пациентов с патологией ЩЖ, оперированных в плановом порядке, в группу исследования вошли пациенты с узловым зобом, ФА, РЩЖ, получившие первичное хирургическое лечение.

Из 230 пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу заболеваний ЩЖ, у 67 (29,1%) были выявлены послеоперационные осложнения. Наиболее грозными из них, потребовавшие выполнения экстренных хирургических вмешательств, являлись кровотечение, стеноз гортани и флегмона шеи.

При анализе причинных факторов развития послеоперационных осложнений у пациентов с опухолями щитовидной железы более подробно изучались результаты лечения при РЩЖ, при котором частота развития осложнений была наибольшей.

Группу пациентов без осложнений составили 114 пациентов со средним возрастом $49,3 \pm 14,4$ лет, группы пациентов с осложнениями составил 61 пациент со средним возрастом $52,9 \pm 12,7$ лет.

При сравнительном анализе причинных факторов развития послеоперационных осложнений выявлены достоверные различия между группами пациентов с осложнениями и без них по наличию фонового АИТ, по другим фоновым заболеваниям, таким как ФА и узловой зоб достоверных различий не обнаружено. С повышением степени инвазии капсулы ЩЖ опухолью отмечается тенденция к росту частоты развития послеоперационных осложнений, что связано в большей степени с распространением РЩЖ на региональные лимфоузлы и как следствие большим объемом операции на ЩЖ на региональных лимфатических коллекторах. При чем при выполнении ПЛ, при которой удаляется клетчатка с лимфоузлами с одной стороны от трахеи вероятность развития осложнений достоверно ниже, чем при ЦЛ и ФФЛ.

При сравнительном анализе сопутствующей патологии не отмечено значимого достоверного ее влияния на развитие послеоперационных осложнений. Прослеживается тенденция преобладания патологии сердечно-сосудистой системы в группе пациентов с послеоперационными осложнениями.

Не отмечено достоверного влияния объема ЩЖ и размера опухоли ЩЖ на развитие послеоперационных осложнений, что возможно связано с отработанностью техники выполнения операций.

Показатели ИМТ пациентов с послеоперационными осложнениями были достоверно выше, чем в группе без осложнений. При этом с повышением ИМТ прямо пропорционально возрастает частота развития послеоперационных осложнений.

Продолжительность операции в группе пациентов с послеоперационными осложнениями составила $87,6 \pm 46,2$ минут, что достоверно больше, чем в группе без осложнений - $60,7 \pm 30,6$ минут ($p < 0,001$). Данное обстоятельство объясняется преобладанием в группе пациентов с послеоперационными осложнениями расширенных операций на ЩЖ и региональных лимфоузлах.

Осложненное течение послеоперационного периода приводит к удлинению длительности стационарного лечения. Сравнительный анализ групп пациентов по послеоперационным осложнениям показал достоверное увеличение длительности госпитализации пациентов, у которых развились осложнения после хирургического лечения по поводу РЩЖ.

Послеоперационный гипопаратиреоз в виде гипокальциемии развился у 54 (23,5%) пациентов, из которых транзиторная гипокальциемия наблюдалась у 31 (57,4%), стойкая – у 23 (42,6%) пациентов.

Среди нозологических форм патологий ЩЖ наиболее часто нарушение функции ОЖ обнаруживалось после операций по поводу РЩЖ – транзиторная гипокальциемия была выявлена у 28 (51,8 %) пациентов, стойкая гипокальциемия – у 23 (42,6%).

Большинство пациентов с гипокальциемией перенесли тиреоидэктомию с лимфодиссекцией – 21 (38,9%) пациентов в группе транзиторной гипокальциемии и 19 (35,2%) в группе стойкой. Это объясняется непосредственным удалением ОЖ вместе центральной клетчаткой при лимфодиссекции, интраоперационной травмированием, а также нарушением кровоснабжения ОЖ после операций при местно-распространенном РЩЖ.

В послеоперационном периоде отмечается тенденция к снижению средней сатурации у пациентов с гипокальциемией ($p=0,37$). Выявлено достоверное увеличение среднего количества десатураций у пациентов в послеоперационном периоде ($p<0,001$). Также отмечен достоверный рост показателей индекса десатурации и максимальной длительности непрерывного периода с сатурацией ниже 89% ($p<0,001$). Данные изменения могут быть вызваны развитием стойкого или преходящего рефлекторного спазма мышц гортани на фоне гипокальциемии, приводящего к дыхательным нарушениям.

Подобные нарушения могут быть выявлены с помощью применения простого неинвазивного метода МКП, которая предоставляет возможность объективно оценить характеристики сатурации и определить тактику ведения пациентов, что позволит улучшить исходы лечения.

Пациентам, перенесшим тиреоидэктомию с ЦЛ, считаем целесообразным для профилактики острой гипокальциемии назначение препаратов кальция и витамина D в течение первых 2 недель послеоперационного периода. У пациентов с гипопаратиреозом рекомендуется поддерживать уровень кальция, фосфора, магния, 25-ОН витамина D в пределах референсных значений, назначением низко-солевой диеты, препаратов кальция и витамина D, при необходимости тиазидных диуретиков. Всем пациентам с дыхательной недостаточностью на фоне гипокальциемии после операций на ЩЖ необходимо проведение корригирующей консервативной терапии, начиная с раннего послеоперационного периода. Не своевременная коррекция гипокальциемии у пациентов с рефлекторным спазмом мышц гортани может приводить к развитию стойких необратимых нарушений подвижности ГС.

Нарушение подвижности ГС гортани было выявлено у 11 (4,8%) пациентов. В 8 (72,7%) наблюдениях нарушение функции ВГН было односторонним, в 3 (27,3%) – двусторонним. При двустороннем парезе у 3 пациентов развился стеноз гортани, была выполнена трахеостомия.

Во время каждой операции ВГН идентифицировался и выделялся, визуально прослеживалась его анатомическая целостность, у пациентов с нарушением подвижности ГС гортани, включенных в исследование, непосредственного пересечения ВГН во время операции отмечено не было.

В послеоперационном ведении пациентов с наличием факторов риска мы считаем целесообразным в ранние сроки профилактическое назначение антихолинэстеразных и антиэкссудативных препаратов. Кроме того, всем пациентам после операции на ЩЖ необходимо проводить ларингоскопию, по причине возможности бессимптомного течения пареза мышц гортани.

При проведении МКП статистически значимого снижения показателей сатурации в группе пациентов с нарушением подвижности ГС гортани не было ($p=0,32$).

С целью профилактики и лечения длительной лимфореи применяли комбинацию транексамовой кислоты с дексаметазоном. Пациенты с

злокачественными опухолями ЩЖ были разделены на три группы в зависимости от вида лечения: 1 группа - 39 пациентов со средним возрастом $47,8 \pm 15,3$ лет, 2 группа – 101 пациент со средним возрастом $51,3 \pm 13,2$ лет и контрольную группу – 35 пациентов со средним возрастом $51,4 \pm 14,4$ лет. Пациенты 1 группы получали сочетание введения дексаметазона 8 мг с транексамовой кислотой 1000 мл, пациенты 2 группы получали дексаметазон 8 мг, 3 группа пациентов являлась контрольной.

На 3-и сутки после операции отмечается снижение объема лимфорей во всех трех группах. При сравнительном анализе объем лимфорей в 1 группе пациентов, получавших дексаметазон с транексамовой кислотой, составил $8,6 \pm 5,4$ мл, что достоверно ниже, чем в двух других группах – $10,5 \pm 8,5$ мл и $14,4 \pm 10,2$ мл соответственно ($p=0,01$). По результатам анализа отмечена тенденция к снижению длительности пребывания в стационаре у пациентов первой группы, получавших лечение дексаметазоном и транексамовой кислотой.

Для выявления предикторов лимфогенного метастазирования при РЩЖ нами был проведен сравнительный анализ групп пациентов по возрасту, полу, отягощенной наследственности по онкологическим заболеваниям, гистологическому типу РЩЖ, размеру и распространенности первичной опухоли, наличию фоновой доброкачественной патологии ЩЖ, уровню дифференцировки РЩЖ. Пациенты были разделены на три группы: I – пациенты без метастазов в периферических лимфоузлах (N0) – 107 человек, II – пациенты с метастазами в паратрахеальных лимфоузлах (VI группу лимфатических узлов) (N1a) – 43 человека, III – пациенты с метастазами в лимфоузлы боковой клетчатки шеи (II-V группы лимфатических узлов) (N1b) – 25 человек.

Доля мужчин в группе пациентов с метастазами в лимфоузлы боковой клетчатки шеи (N1b) достоверно выше, чем в двух других группах, что определяет мужской пол как один из факторов риска регионального метастазирования РЩЖ ($p=0,02$).

Отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям достоверно не влияла на степень регионального метастазирования при раке щитовидной железы.

В структуре фоновой патологии ЩЖ не выявлено достоверного влияния на вероятность метастазирования при ФА ($p=0,78$) и узловом зобе ($p=0,81$), наблюдается тенденция к увеличению доли пациентов с метастазами в лимфатических узлах, у которых РЩЖ сочетается с АИТ ($p=0,22$).

С ростом степени инвазии РЩЖ повышается риск метастатического поражения региональных лимфатических узлов ($p=0,05$). В то же время отсутствие инвазии капсулы ЩЖ не исключает метастазирование РЩЖ в пре- и паратрахеальные лимфатические узлы.

Вероятность развития метастазов в региональных лимфоузлах больше при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии ($p=0,05$). Также отмечается неблагоприятная роль сопутствующей патологии пищеварительной системы на появление метастазов в лимфоузлах VI группы ($p=0,02$).

Средний возраст пациентов с метастазами в II-V группе лимфоузлов составил $48,4 \pm 15,4$ лет, что достоверно больше, чем у пациентов второй группы - $44,9 \pm 13,3$ лет ($p=0,02$). Метастазы при РЩЖ в VI группу лимфатических узлов встречались наиболее часто у пациентов среднего возраста, в возрастном диапазоне от 31 до 60 лет.

С увеличением размера опухоли ЩЖ в группах повышается частота развития метастазов в региональных лимфоузлах.

Метастатическое поражение лимфоузлов боковой клетчатки шеи определяет необходимость выполнения ФФЛ, которая сопровождается развитием большего числа осложнений. Продолжительность госпитализации достоверно больше в группе пациентов с метастазами в лимфоузлы II-V групп ($p < 0,001$).

ВЫВОДЫ

1. Удмуртская Республика является регионом с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по заболеваниям щитовидной железы. Заболеваемость доброкачественной патологией щитовидной железы в Удмуртской Республике за последние 10 лет выросла в 1,56 раз, прирост заболеваемости составил 56,5%. Заболеваемость раком щитовидной железы за исследованный период выросла в 2,53 раза, прирост заболеваемости составил 156,8 %, что выше, чем в Приволжском федеральном округе (39,3%) и Российской Федерации (37,4%).

2. Основными причинными факторами развития послеоперационных осложнений у пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу опухолей щитовидной железы, являются следующие: высокий индекс массы тела, наличие фонового аутоиммунного тиреоидита, большая продолжительность операции, большой объем операции на щитовидной железе и региональных лимфатических узлах.

3. Мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия в сочетании с данными ларингоскопического исследования позволяет объективизировать нарушение функционального состояния дыхательной системы при послеоперационных осложнениях у пациентов с опухолями щитовидной железы.

4. Применение введения сочетания дексаметазона с транексамовой кислотой позволяет уменьшить объем лимфореи, снизить количество послеоперационных осложнений, сократить длительность стационарного лечения у пациентов с опухолями щитовидной железы.

5. Основными предикторами лимфогенного метастазирования рака щитовидной железы в региональные лимфатические узлы являются следующие: мужской пол, возраст, сопутствующая патология сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, размеры опухоли щитовидной железы, степень инвазии опухолью капсулы щитовидной железы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии факторов риска развития послеоперационных осложнений у пациентов с опухолями щитовидной железы во время операции рекомендуется проводить визуализацию возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез, проводить антиэкссудативную и антихолинестерезную терапию в ранние сроки послеоперационного периода, раннее начало фониатрической коррекции, для профилактики острой гипокальциемии назначение препаратов кальция и витамина D в течение первых 2 недель послеоперационного периода.

2. Применение компьютерной мониторинговой пульсоксиметрии в сочетании с ларингоскопией с целью объективной оценки наличия дыхательных расстройств у пациентов с опухолями щитовидной железы в послеоперационном периоде.

3. Всем пациентам с дыхательной недостаточностью на фоне гипокальциемии после операций на щитовидной железе необходимо проведение корригирующей консервативной терапии препаратами кальция, начиная с раннего послеоперационного периода.

4. Применение сочетания введения дексаметазона с транексамовой кислотой у пациентов с местно-распространенным раком щитовидной железы начиная с дооперационного периода.

5. Пациентам мужского пола, относящихся к старшей возрастной группе, с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой или пищеварительной систем, при больших размерах опухоли щитовидной железы, выявленной на дооперационном этапе инвазии опухолью капсулы щитовидной железы, рекомендуется при раке щитовидной железы выполнять паратрахеальную или центральную лимфодиссекцию со срочным гистологическим исследованием.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

ВГН – возвратный гортанный нерв

ГС – голосовая складка

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

МКП – мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия

МЭН 2А и 2В – синдром множественной эндокринной неоплазии 2А и 2В типа

ПЛ – паратрахеальная лимфодиссекция

РЩЖ – рак щитовидной железы

СП – стандартизированный показатель

ТАПБ – тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

УР – Удмуртская Республика

ФА – фолликулярная аденома

ФФЛ – фасциально-футлярная лимфодиссекция

ЦЛ – центральная лимфодиссекция

ЩЖ – щитовидная железа

SpO₂ - насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом, измеренное
неинвазивным методом

TIRADS – Thyroid Image Reporting and Data System

TBSRTC - The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, А.Ю. Новая международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы / А.Ю. Абросимов // Архив патологии. – 2018. – № 80 (1). – С. 37-45.
2. Агеев, И.С. Доброкачественные образования и рак щитовидной железы / И.С. Агеев, А.У. Минкин, В.И. Копылов // Вопр. онкологии. – 1987. – № 2. – С. 106-107.
3. Александров, Ю.К. Рак щитовидной железы как маркер экологической ситуации в г. Ярославле / Ю.К. Александров, Е.И. Савенко, Беляков И.Е. и др. // Экологозависимые заболевания: материалы Второй науч.-практ. конф. «Влияние антропогенного загрязнения окружающей природной среды на здоровье населения. – Ярославль: Изд. ВВО РЭА, 2010. – С. 28-31.
4. Аристархов, В.Г. Качественные изменения морфологии многоузлового зоба на современном этапе / В.Г. Аристархов, Д.А. Пузин, А.И. Донюков и др. // Международный эндокринологический журнал. – 2008. – № 3 (15). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6067>.
5. Афанасьева, З.А. Доброкачественная узловатая патология щитовидной железы у детей: диагностика и лечение / З.А. Афанасьева, А.В. Галеева // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ижевск, 2009. – С. 16-17.
6. Безруков, О.Ф. Нерешенные проблемы в хирургии щитовидной железы / О.Ф. Безруков // Материалы 22 (24) Российского симпозиума «Эндокринная хирургия 2003 - 2014 гг.». – Санкт-Петербург, 2014. – С. 17-18.
7. Берштейн, Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза / Л.М. Берштейн // Практическая онкология. – 2007. – № 8 (1). – С. 1-8.
8. Белоконев, В. И. Показания к объему операции и особенности техники тиреоидэктомии у пациентов с загрудинным зобом / В. И. Белоконев, З.В.

Ковалева, С.Ю. Пушкин и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – № 23 (2). – С. 15-19.

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

10. Бельцевич, Д.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год / Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко, П.О. Румянцев и др. // Эндокринная хирургия. – 2017. – № 11 (1). – С. 6-27.

11. Беляков, И.Е. Комплексная оценка при узловой патологии щитовидной железы / И.Е. Беляков, Ю.К. Александров, Е.А. Яновская и др. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – № 19 (8). – С. 13-17.

12. Березкина, И.С. Клинические особенности и результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы / И.С. Березкина, Т.В. Саприна, А.П. Зима и др. // Клиническая медицина. – 2017. – № 4. – С. 355-361.

13. Березкина, И.С. Применение иммуноцитохимического анализа для предоперационной диагностики высокодифференцированного рака щитовидной железы / И.С. Березкина, Т.В. Саприна, А.П. Зима и др. // Тезисы XXVII Всероссийского симпозиума по эндокринной хирургии с участием эндокринологов (Калининские чтения). – Симферополь-Судак, 2017. – С. 25-27.

14. Белобородов, В.А. Особенности спорадического тиреоидного рака у молодых пациентов / В.А. Белобородов, В.А. Маньковский // Эндокринная хирургия 2003–2014 гг.: материалы 22(24) Рос. симпозиума с междунар. участием. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 18-19.

15. Блажитко, Е.М. Трудности диагностики рака щитовидной железы / Е.М. Блажитко, Г.М. Толстых, С.Д. Добров и др. // Материалы XI Российского Симпозиума по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии». – Санкт-Петербург, 2003. – С. 32-34.

16. Боберь, Е.Е. Современные возможности диагностики рака щитовидной железы (обзор литературы) / Е.Е. Боберь, И.Г. Фролова, Е.Л.

Чойнзонов и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 5 (59). – С. 9-65.

17. Бубнов, А.Н. Заболевания щитовидной железы / А.Н. Бубнов, А.С. Кузьмичев, Е.Н. Гринева и др. – СПб: Питер, 2002. – 107 с.

18. Вабалайте, К.В. Изучение патогенетических механизмов нарушения жизненноважных функций после операции на щитовидной железе в эксперименте / К.В. Вабалайте, А.Ф. Романчишен, М.С. Капкова и др. // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – № 7 (1). – С. 54.

19. Вабалайте, К.В. Выбор оптимального времени и объема лимфаденэктомии у больных раком щитовидной железы / К.В. Вабалайте, А.Ф. Романчишен // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – № 7 (1). – С. 55.

20. Валдина, Е.А. Заболевания щитовидной железы. Руководство / Е.А. Валдина. – СПб: Питер, 2005. – 368 с.

21. Ванушко, В.Э. Узловой зоб (клиническая лекция) / В.Э. Ванушко, В.В. Фадеев // Эндокринная хирургия. – 2012. – № 4. – С. 11-16.

22. Василенко, Ю.С. Голос. Фоноатрические аспекты / Ю.С. Василенко. – М.: Дипак, 2013. – 396 с.

23. Волкова, Н.И. Щитовидная железа / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, М.Н. Покрмеян и др.; под редакцией А.Л. Верткина. – М.: ЭКСМО, 2016. – 126 с.

24. Гервальд, В.Я. Рак щитовидной железы / В.Я. Гервальд, В.В. Климачев, А.А. Иванов и др. // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 8 (3). – С. 17-18.

25. Голивец, Т.П. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке / Т.П. Голивец, Б.С. Коваленко // Научный результат. – 2015. – № 1 (4). – С. 125-131.

26. Гостимский, А.В. Современный подход к проблеме диагностики и лечения больных раком щитовидной железы / А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, Ю.В. Кузнецова // Вестник хирургии. – 2014. – № 173 (6). – С. 85-89.

27. Готовяхина, Т.В. Критерии восстановления подвижности голосовых складок после операций на щитовидной железе / Т.В. Готовяхина // Рос. оторинолар. – 2011. – № 1. – С. 46-50.

28. Готовяхина, Т.В. Причины нарушения голосовой функции после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы / Т.В. Готовяхина // Рос. оторинолар. – 2014. – № 1. – С. 45-49.

29. Гулов, М.В. Диагностика и лечение доброкачественных узловых образований щитовидной железы / М.В. Гулов, А.В. Расулов // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – № 4. – С. 75-82.

30. Данилов, Е.А. Удмуртская Республика в 2014-2018 годах. Краткий статистический сборник / Е.А. Данилов, Т.Ю. Балобанова, О.С. Корепанова и др. – Ижевск: Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Удмуртской Республике, 2019. – 93 с.

31. Жукова, Л.А. Клинико-нозологические особенности госпитализированных больных с тиреопатиями в условиях многопрофильной больницы г. Тулы (2004-2010 гг.) / Л.А. Жукова, Е.В. Тимощенко, Ю.В. Бурякова // Академический журнал западной Сибири. – 2012. – № 3. – С. 34-35.

32. Заривчацкий, М.Ф. Основы хирургической эндокринологии: руководство для врачей / М.Ф. Заривчацкий, О.П. Богатырев, С.А. Блинов и др. – Пермь, 2014. – 369 с.

33. Заривчацкий, М.Ф. Избранные страницы хирургической тиреоидологии: монография под ред. проф. С.Н. Стяжкиной / М.Ф. Заривчацкий, С.Н. Стяжкина, Т.Е. Чернышова. – Пермь - Ижевск, 2011. – 42 с.

34. Заридзе, С. Канцерогенез /под ред. С. Заридзе. – М.: Научный мир, 2000. – 187 с.

35. Зенкова, А.В. Состояние функции околощитовидных желез до и после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы / А.В. Зенкова // Вестник ОГУ. – 2010. – №6 – С. 74-77.

36. Иванов, В.К. Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: оценка радиационных рисков / В.К. Иванов, А.Ф. Цыб. – М.: Медицина, 2000. – 392 с.
37. Ильин, А.А. Послеоперационное ведение детей и подростков с узловым зобом и фолликулярными аденомами щитовидной железы / А.А. Ильин, П.О. Румянцев, Н.В. Северская // Диагностика и лечение узлового зоба. – М., 2004. – С. 143-144.
38. Ильичева, Е.А. Особенности течения пареза гортани после хирургического лечения диффузного токсического зоба (проспективное продольное пассивное исследование) / Е.А. Ильичева, Е.А. Шпакова, Т.А. Рой и др. // Вестник оториноларингологии. – 2011. – № 3. – С. 51-54.
39. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
40. Кашеев, В.В. Оценка радиационных рисков и эффекта скрининга рака щитовидной железы среди населения Брянской и Орловской областей Российской Федерации / В.В. Кашеев, С.Ю. Чекин, М.А. Максютков и др. // Радиация и риск. – 2015. – № 24 (1). – С. 8-22.
41. Качко, В.А. Диагностика новообразований щитовидной железы / В.А. Качко, Г.В. Семкина, Н.М. Платонова и др. // Эндокринная хирургия. – 2018. – № 12 (3). – С. 109-127.
42. Кирьянов, Н.А. Патологоанатомическая характеристика злокачественных опухолей щитовидной железы / Н.А. Кирьянов, Е.А. Ложкин, С.А. Суханов // Успехи современной науки. – 2016. – № 9 (3). – С. 66-69.
43. Кузнецов, Н.А. Ранняя диагностика и тактика лечения очаговых образований щитовидной железы / Н.А. Кузнецов, А.Т. Бронтвейн, С.Э. Абулов и др. // Российский мед. журнал. – 2002. – № 3. – С. 13-16.
44. Кузнецов, Н.С. Прединдикторы послеоперационного гипопаратиреоза после тиреоидэктомии и методы его лечения / Н.С. Кузнецов, Симакина О.В., Ким

И.В. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – № 8 (2). – С. 20-30.

45. Кухтенко, Ю.В. Результаты хирургического лечения пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы / Ю.В. Кухтенко, О.А. Косивцов, И. В. Михин и др. // Вестник ВолгГМУ. – 2015 – № 6. – С. 67-71.

46. Кухтенко, Ю.В. Структура заболеваний щитовидной железы у пациентов различных возрастных групп / Ю.В. Кухтенко, А.М. Шулутко, В.И. Семиков и др. // Вестник ВолгГМУ. – 2016. – № 3 (59). – С. 135-136.

47. 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.

48. Мартиросян, И.Т. Клинико-морфологические особенности непальпируемых очаговых изменений ткани щитовидной железы / И.Т. Мартиросян, Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина и др. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – № 2 (3). – С. 31-38.

49. Михнин, А.Е. Рак щитовидной железы: диагностика, классификация, стадирование / А.Е. Михнин // Практическая онкология. – 2007. – № 8 (1). – С. 17-18.

50. Миронов, С.Б. Новые технологии ультразвукового изображения в диагностике узловых образований щитовидной железы / С.Б. Миронов // Сборник материалов II региональной конференции молодых учёных им. Академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». – Томск, 2007. – С. 61.

51. Мокрышева, Н.Г. Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения / Н.Г. Мокрышева, А.К. Еремкина, Е.В. Ковалева // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 44 (4). – С. 477-492.

52. Мышкин, К.И. Выбор операции у больных раком щитовидной железы / К.И. Мышкин, Н.М. Амирова // Вопросы онкологии. – 1991. – № 37 (2). – С. 219–223.
53. Паршин, В.Д. Диагностика и лечение приобретенной трахеомалиции у пациентов с рубцовым стенозом трахеи / В.Д. Паршин, И.М. Королева, М.А. Мищенко и др. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 8. – С. 73-82.
54. Пачес, А.И. Современное состояние проблем лечения рака щитовидной железы / А.И. Пачес, В.Л. Любаев, В.В. Шенталь и др. // Вопросы онкологии. – 1997. – № 44 (5). – С. 562-566.
55. Пинский, С.Б. Структура узловых образований в хирургии щитовидной железы / С.Б. Пинский, В.А. Белобородов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 59-64.
56. Пинский, С.Б. Аденома щитовидной железы / С.Б. Пинский, В.А. Белобородов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 73-77.
57. Петров, А.В. Недиагностированный гипотиреоз – фактор риска возникновения рабдомиолиза при терапии статинами / А.В. Петров, Л.А. Луговая, Л.Г. Стронгин и др. // Клинич. и эксперим. тиреодология. – 2014. – № 10 (4). – С. 26-33.
58. Платонова, Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы / Н.М. Платонова // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2015. – № 11 (1). – С. 12-21.
59. Подвязников, С.О. Злокачественные опухоли головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США): клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи. Под ред. С.О. Подвязникова, А.М. Мудунова, М.В. Болотина и др. – М.: ООО «АБВ-пресс», 2019.
60. Попова, Ю.В. Послеоперационные осложнения в хирургии щитовидной железы / Ю.В. Попова, А.Ф. Романчишен // Матер. 15 Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Рязань, 2005. – С. 265-269.

61. Приступюк, А.М. Очаговая патология щитовидной железы, современная эходиагностика / А.М. Приступюк, В.А. Сердюк // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 1 (49). – С. 56-62.
62. Романчишен, А.Ф. Местно-распространенный рак щитовидной железы: Диагностика, лечение, непосредственные и отдаленные результаты / А.Ф. Романчишен, Г.О. Багатурия, Ф.А. Романчишен и др. – СПб: СпецЛит, 2017. – 175 с.
63. Романчишен, А.Ф. Рак щитовидной железы. Проблемы эпидемиологии, этиопатогенеза и лечения / А.Ф. Романчишен, В.А. Колосюк, Г.О. Багатурия. – СПб: Welcome, 2003. – 256 с.
64. Романчишен, А.Ф. Неотложные состояния в тиреоидной и паратиреоидной хирургии / А.Ф. Романчишен. – СПб: ООО "Типография Феникс", 2014. – 168 с.
65. Романчишен, А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидной желез / А.Ф. Романчишен. – СПб: «ИПК Вести», 2009. – 647 с.
66. Романчишен, А.Ф. Профилактическая центральная лимфаденэктомия – безопасный метод выбора операции у больных раком щитовидной железы / А.Ф. Романчишен, Ф.А. Романчишен, К.В. Вабалайте // Опухоли головы и шеи. – 2013. – № 2. – С. 21-24.
67. Романчишен, А.Ф. Послеоперационное кровотечение в ложе щитовидной железы: новые методы профилактики / А.Ф. Романчишен, И.Ю. Ким, Г.Г. Бестаев // Онкохирургия. – 2012. – № 4 (2). – С. 85.
68. Румянцев, П.О. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению / П.О. Румянцев, А.А. Ильин, У.В. Румянцева и др. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 448 с.
69. Румянцев, П.О. Профилактическая центральная лимфодиссекция (VI уровня) при папиллярном раке щитовидной железы / П.О. Румянцев // Эндокринная хирургия. – 2015. – № 1. – С. 35-41.

70. Рябченко, Е.В. Особенности хирургического лечения опухолей щитовидной железы на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита / Е.В. Рябченко // Клинич. и эксперим. тиреодология. – 2012. – № 8 (3). – С. 65-68.
71. Собин, Л.Х. TNM. Классификация злокачественных опухолей. - 7-е издание / Л.Х. Собин, М. Господарович, К. Виттекинд. – М.: Логосфера, 2011. – 304 с.
72. Стяжкина, С.Н. Влияние экологических факторов на структуру заболеваний щитовидной железы в Удмуртии / С.Н. Стяжкина, А.В. Леднева, Е.Л. Порываева и др. // Научный альманах. – 2015. – № 11 (4). – С. 149-154.
73. Стяжкина, С.Н. Эластография в диагностике узловых образований щитовидной железы / С.Н. Стяжкина, Е.Л. Порываева, А.В. Леднева и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – № 20 (3). – С. 286-289.
74. Ткаченко, В.І. Сучасний погляд на фактори ризику злоякісних новоутворень щитоподібної залози: системний аналіз / В.І. Ткаченко, Я.Ю. Рімар // Семейная медицина. – 2018. – № 3. – С. 57-66.
75. Трошина, Е.А. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Ф.М. Абдулхабирова и др.; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М, 2012. – 232 с.
76. Трошина, Е.А. Фолликулярная неоплазия щитовидной железы / Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, И.А. Абесадзе и др. // Проблемы эндокринологии. – 2006. – № 1. – С. 22-25.
77. Трошина, Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йоддефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. / Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Е.А. Панфилова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2018. – № 64 (1). – С. 21-37.
78. Трошина, Е.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы / Е.А. Трошина, Е.С. Сенюшкина, М.А. Терехова // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2018. – № 14 (4). – С. 192-205.

79. Фадеев, В.В. Вновь о парадигме лечения узлового коллоидного зоба / В.В. Фадеева // Клинич. и эксперим. тиреодология. – 2014. – № 10 (4). – С. 61-64.
80. 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.
81. 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 др. – Харьков: С.А.М., 2009. – С. 520-526.
82. Хамидуллин, Р.Г. Диагностика и лечение аденом щитовидной железы / Р.Г. Хамидуллин, В.А. Чернышев, С.В. Зинченко // Практическая медицина. – 2005. – № 2 (11). – С. 33-34.
83. Хрыщанович, В.Я. Ретроспективный анализ результатов хирургических вмешательств на щитовидной железе / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, Т.В. Мохорт и др. // Онкологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 64-70
84. Чернышев, В.А. Центральная лимфодиссекция при первичном раке щитовидной железы / В.А. Чернышев, Р.Г. Хамидуллин, С.В. Зинченко и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 6 (30). – С. 25-9.
85. Черников, Р.А. Неинформативные цитологические заключения после тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы / Р.А. Черников, И.В. Слепцов, А.Н. Бубнов и др. // Рак щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 147-149.
86. Черников, Р.А. Узловой зоб (эпидемиология, методы выявления, диагностическая тактика) / Р.А. Черников, С.Л. Воробьев, И.В. Слепцов // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2013. – № 9 (2). – С. 29-35.
87. Черенько, С.М. Рак щитоподібної залози серед «Дітей Чорнобиля»: чи актуальна ця проблема через 30 років після аварії на ЧАЕС? / С.М. Черенько, В.А. Смоляр, Н.О. Шаповал // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2017. – № 1 (57). – С. 30-39.

88. Шишков, Р.В. Дифференцированный рак щитовидной железы у детей и подростков / Р.В. Шишков, В.Г. Поляков // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – № 20 (2). – С. 29-30.
89. Шевченко, С.П. Диссекция центральной клетчатки шеи при раке щитовидной железы – необходимость с точки зрения превентивного подхода / С.П. Шевченко, С.В. Сидоров, А.А. Дымов и др. // Сибирский онкологический журнал. Приложение №2. – 2009. – С. 221.
90. Яйцев, С.В. Рак щитовидной железы и узловой эндемический зоб / С.В. Яйцев, В.А. Привалов, И.А. Кулаев // Рак щитовидной железы и эндемический зоб: материалы межрегион. конф. с междунар. участием / под ред. С.А. Березина. – Екатеринбург, – 2007. – С. 100.
91. Abrosimov, A.Y. Cells of benign and borderline thyroid tumors express malignancy markers / A.Y. Abrosimov, N.Y. Dvinskikh, A.V. Sidorin // Bull Exp Biol Med. – 2016. – Vol. 16 (5). – P. 698-701.
92. Abu-Ghanem, S. Intraoperative Frozen Section in "Suspicious for Papillary Thyroid Carcinoma" after Adoption of the Bethesda System / S. Abu-Ghanem, O. Cohen, T. Raz Yarkoni et al. // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2016. – Vol. 155 (5). – P. 779-786.
93. Alexander, E.K. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology / E.K. Alexander, G.C. Kennedy, Z.W. Baloch et al. // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367 (8). – P. 705-715.
94. Alexander, E.K. The importance, and important limitations, of ultrasound imaging for evaluating thyroid nodules / E.K. Alexander, D. Cooper // JAMA Intern Med. – 2013. – Vol. 173. – P. 1796–1797.
95. Allelein, S. Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer / S. Allelein, M. Ehlers, C. Morneau et al. // Hormone and Metabolic Research. – 2017. – Vol. 50 (01). – P. 23–28.
96. Ali, S.Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology / S.Z. Ali, E.S. Cibas. – New York: Springer, 2010.

97. Ali, S.Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2nd ed. / S.Z. Ali, E.S. Cibas. - New York: Springer, 2018.
98. Asari, R. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: A prospective study / R. Asari, O. Koperek, K. Kaczirek et al. // Arch Surg. – 2008. – Vol. 143 – P. 132–137.
99. Azizi, G. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer / G. Azizi, J.M. Keller, M. Lewis et al. // Endocr Relat Cancer. – 2014. – Vol. 21 (6). – P. 845-852.
100. Baloch, Z.W. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference / Z.W. Baloch, V.A. LiVosti, S.L. Asa et al. // Diagn. Cytopathol. – 2008. – Vol. 36. – P. 425-437.
101. Bahn, R.S. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American thyroid association and American association of clinical endocrinologists / R.S. Bahn, H.H. Burch, D.S. Cooper et al. // Endocrinol. Pract. – 2011. – Vol. 17. – P. 456-520.
102. Bonavita, J.A. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? / J.A. Bonavita, J. Mayo, J. Babb et al. // AJR Am J Roentgenol. – 2009. – Vol. 193. – P. 207-213.
103. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram et al. // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68. – P. 394-424.
104. Brito, J.P. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter vs. single nodule: a systematic review and meta-analysis / J.P. Brito, A.J. Yarur, L.J. Prokop // Thyroid. – 2013. – Vol. 23. – P. 449-455.
105. Cavalheiro, B.G. Malignancy Rates in Thyroid Nodules Classified as Bethesda Categories III and IV: Retrospective Data from a Tertiary Center [Internet] / B.G. Cavalheiro, A.K.N. Leite, L.L. de Matos et al. // International journal of endocrinology and metabolism. – 2018. – Vol. 16 (1). – e12871.

106. Calo, P.G. Late bleeding after total thyroidectomy / P.G. Calo, E. Erdas, A. Nicolosi // *Clin. med. Insights: case report.* – 2013. – Vol. 6. – P. 165-170.
107. Cibas, E.S. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology / E.S. Cibas, S.Z. Ali // *J Am Soc Cytopathol.* – 2017. – Vol. 6 (6). – P. 217-222.
108. Cooper, D.S. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D.S. Cooper, G.M. Doherty, B.R. Haugen et al. // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19 (11). – P. 1167–1214.
109. Corsten, M.J. Incidence of differentiated thyroid cancer in Canada by City of residence / M.J. Corsten, M. Hearn, J.T. McDonald et al. // *J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2015. – Vol. 44 (1). – P. 36.
110. Cossu, A. Epidemiology of thyroid cancer in an area of epidemic thyroid goiter / A. Cossu, M. Budroni, P. Paliogiannis et al. // *J Cancer Epidemiol.* – 2013. – Vol. 5 (8). – P. 47-68.
111. Dal Maso, L. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects / L. Dal Maso, M. Lise, P. Zambon et al. // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 957-963.
112. Dong, W. The changing incidence of thyroid carcinoma in Shenyang, China before and after universal salt iodization / W. Dong, H. Zhang, P. Zhang et al. // *Med Sci Monit.* – 2013. – Vol. 19. – P. 49-53.
113. Durante, C. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review / C. Durante, G. Grani, L. Lamartina et al. // *JAMA.* – 2018. – Vol. 319 (9). – P. 914–924.
114. Edafe, O. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia / O. Edafe, R. Antakia, N. Laskar et al. // *Br J Surg.* – 2014. – Vol. 101 (4). – P. 307-320.
115. Enewold, L.R. Thyroid cancer incidence among active-duty U.S. military personnel, 1990-2004 / L.R. Enewold, J. Zhou, S.S. Devesa et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2011. – Vol. 20 (11). – P. 2369–2376.

116. Ehlers, M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? / M. Ehlers, M. Schott // *Trends Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 25. – P. 656–664.
117. Farrag, T.Y. The Utility of Evaluating True Vocal Fold Motion Before Thyroid Surgery / T.Y. Farrag, A.S. Robin, R.L. Frank et al. // *Laryngoscope.* – 2006. – Vol. 116 (2). – P. 235-238.
118. Fiore, M. Role of Emerging Environmental Risk Factors in Thyroid Cancer: A Brief Review / M. Fiore, C.G. Oliveri, R. Caltabiano et al. // *Int J Environ Res Public Health.* – 2019. – Vol 16 (7). – P. 1185.
119. Fossa, B.A. Radiotherapy-induced thyroid disorders / B.A. Fossa, D. Alterio, J. Jassem et al. // *Cancer Treat. Rev.* – 2004. – Vol. 30 (4). – P. 369-384.
120. Gharib, H. AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules (2016). American association of Clinical Endocrinologists, American college of endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 update / H. Gharib, E. Papini, J. R. Garber et al. // *Endocrine Practice.* – 2016. – Vol. 22 (1). – P. 1-60.
121. Gharib, H. Clinical review: nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules / H. Gharib, L. Hegedüs, C.M. Pacella et. al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 3949-3957.
122. Giordano, D. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature / D. Giordano, R. Valcavi, G.B. Thompson et al. // *Thyroid.* – 2012. – Vol 22 (9). – P. 911-915.
123. Gianoukakis, A.G. Well differentiated follicular thyroid neoplasia: impact of molecular and technological advances on detection, monitoring and treatment / A.G. Gianoukakis, S.M. Giannelli, W.A. Salameh // *Mol Cell Endocrinol.* – 2011. – Vol. 332. – P. 9-20.

124. Guerra, A. Prevalence of RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid nodules and its clinical application / A. Guerra, M.R. Sapio, V. Marotta et al. // *Endocr. J.* – 2011. – Vol. 58. – P. 31–38.

125. Harach, H.R. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A «normal» finding in Finland. A systematic autopsy study / H.R. Harach, K.O. Franssila, V.M. Wasenius // *Cancer.* – 1985. – Vol. 56 (3). – P. 531-538.

126. Haugen, B.R. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / B.R. Haugen, E.K. Alexander, K.C. Bible // *Thyroid.* – 2016. – Vol. 26 (1). – P. 1-133.

127. Haymart, M.R. The role of intraoperative frozen section if suspicious for papillary thyroid cancer / M.R. Haymart, D.Y. Greenblatt, D.F. Elson et. al. // *Thyroid.* – 2008. – Vol. 18 (4). – P. 419-423.

128. Hoang, J.K. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee / J.K. Hoang, J.E. Langer, W.D. Middleton et al. // *J Am Coll Radiol.* – 2015. – Vol. 12 (2). – P. 143-150.

129. Horvath, E. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management / E. Horvath, S. Majlis, R. Rossi et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94 (5). – P. 1748-1751.

130. Immacolata, C.N. Nutritional and Environmental Factors in Thyroid Carcinogenesis / C.N. Immacolata, C. Annamaria, E.M. Paolo // *Int J Environ Res Public Health.* – 2018. – Vol. 15 (8). – P. 1735.

131. Jankovic, B. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? / B. Jankovic, K.T. Le, J.M. Hershman // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2013. – Vol. 98. – P. 474-482.

132. Jonklaas, J. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival / J. Jonklaas, G. Nogueras-Gonzalez, M. Munsell et. al // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97 (6). – P. 878-887.

133. Kakava, K. Postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review / K. Kakava, S. Tournis, G. Papadakis // *In Vivo*. – 2016. – Vol. 30 (3). – P. 171-179.
134. Kelly, L.M. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer / L.M. Kelly, G. Barila, P. Liu et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2014. – Vol. 111 (11). – P. 4233-4238.
135. Kent, W.D. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. Canadian Med. W.D. Kent, S.F. Hall, P.A. Isotalo // *Association J*. – 2007. – Vol. 177 (11). – P. 1357-1361.
136. Kim, H.J. Iodine intake as a risk factor for BRAF mutations in papillary thyroid cancer patients from an iodine-replete area / H.J. Kim, H.K. Park, D.W. Byun et al. // *Eur J Nutr*. – 2018. – Vol. 57 (2). – P. 809-815.
137. Kitahara, C.M. Benign Thyroid Diseases and Risk of Thyroid Cancer: A Nationwide Cohort Study / C.M. Kitahara, K. Rmendine Farkas, D. Jorgensen // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2018. – Vol. 103 (6). – P. 2216–2224.
138. Knauf, J.A. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation / J.A. Knauf, X. Ma, E.P. Smith // *Cancer Res*. – 2005. – Vol. 65. – P. 4238-4245.
139. Konturek, A. Trends in Prevalence of Thyroid Cancer Over Three Decades: A Retrospective Cohort Study of 17,526 Surgical Patients / A. Konturek, M. Barczynski, M. Stopa et. al. // *World J Surg*. – 2016. – Vol. 40 (3). – P. 538-544.
140. Krejbjerg, A. Iodine fortification may influence the age-related change in thyroid volume: a longitudinal population-based study (DanThyr) / A. Krejbjerg, L. Bjergved, I.B. Pedersen et al. // *Eur J Endocrinol*. – 2014. – Vol. 170 (4). – P. 507–517.
141. Kuo, E.J. Non-operative management of differentiated thyroid cancer in California: a population level analysis of 29,978 patients / E.J. Kuo, X.W. James, N. Li et al. // *Endocr. Pract.* – 2017. – Vol. 23 (10). – P. 1262-1269.
142. Latrofa, F. Characterization of thyroglobulin epitopes in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases using recombinant human

monoclonal thyroglobulin autoantibodies / F. Latrofa, D. Ricci, L. Grasso et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 591-596.

143. Liang, L. Association of benign thyroid diseases with thyroid cancer risk: a meta-analysis of prospective observational studies / L. Liang, X.C. Zheng, M.J. Hu et al. // *Journal of Endocrinological Investigation.* – 2019. – Vol. 42 (6). – P. 673-685.

144. Lim, H. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013 / H. Lim, S.S. Devesa, J.A. Sosa // *JAMA.* – 2017. – Vol 4;317 (13). – P. 1338-1348.

145. Lim, Y.C. Lateral lymph node recurrence after total thyroidectomy and central neck dissection in patients with papillary thyroid cancer without clinical evidence of lateral neck metastasis / Y.C. Lim, L. Liu, J.W. Chang // *Oral Oncol.* – 2016. – Vol. 62. – P. 109-113.

146. Liu, Y. Review of factors related to the thyroid cancer epidemic / Y. Liu, L. Su, H. Xiao // *Int J Endocrinol.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 5308635.

147. Lloyd, R.V. WHO Classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. / R.V. Lloyd, R.Y. Osamura, G. Kloppel. – Lyon: IARC, 2017.

148. Loh, K.C. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma / K.C. Loh, F.S. Greenspan, F. Dong // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 458-463.

149. Matsuzu, K. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases / K. Matsuzu, K. Sugino, K. Masudo et al. *World J Surg.* – 2014. – Vol. 38. – P. 68-79.

150. Mazzaferri, E.L. Managing thyroid microcarcinomas / E.L. Mazzaferri // *Yonsei Med. J.* – 2012. – Vol. 53 (1). – P. 1-14.

151. Mazokopakis, E.E. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study / E.E. Mazokopakis, A.A. Tzortzinis, E.I. Dalieraki-Ott // *Hormones.* – 2010. – Vol. 9. – P. 312–317.

152. McLeod, D.S. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis / D.S. McLeod, K.F. Watters, A.D. Carpenter et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 2682–2692.

153. Mitsutake, N. BRAF mediates RET/PTC-induced mitogen-activated protein kinase activation in thyroid cells: functional support for requirement of the RET/PTC-RASBRAF pathway in papillary thyroid carcinogenesis / N. Mitsutake, M. Miyagishi, S. Mitsutake // *Endocrinology*. – 2006. – Vol. 147. – P. 1014-1019.

154. Moon, S. Associations between Hashimoto Thyroiditis and Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies / S. Moon, H.S. Chung, J.M. Yu et al. // *Endocrinol Metab (Seoul)*. – 2018. – Vol. 33 (4). – P. 473-484.

155. Moon, H.J. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules / H.J. Moon, J.M. Sung, E.K. Kim et al. // *Radiology*. – 2012. – Vol. 262. – P. 1002-1013.

156. Musholt, T.J. Detection of papillary thyroid carcinoma by analysis of BRAF and RET/PTC1 mutations in fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules / T.J. Musholt, C. Fottner, M.M. Weber et al. // *World J Surg*. – 2010. – Vol. 34. – P. 2595-2603.

157. Nikiforov, Y.E. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A paradigm shift reduces overtreatment of indolent tumors / Y.E. Nikiforov, R.R. Seethala, G. Tallini et al. // *JAMA Oncol*. – 2016. – Vol. 2 (8). – P. 1023-1029.

158. Nikiforov, Y.E. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples / Y.E. Nikiforov, N.P. Ohori, S.P. Hodak et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011. – Vol. 96. – P. 3390-3397.

159. Ospina, N.S. Diagnostic accuracy of thyroid nodule growth to predict malignancy in thyroid nodules with benign cytology: systematic review and meta-analysis / N.S. Ospina, S. Maraka, A.E. DeYcaza et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2016. – Vol. 85. – P. 122-131.

160. Pacini, F. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium / F. Pacini, M. Schlumberger, H. Dralle et al. // *Eur J Endocrinol*. – 2006. – Vol. 154 (6). – P. 787-803.

161. Page, C. Subjective voice assessment after thyroid surgery: a prospective study of 395 patients / C. Page, R. Zaatar, A. Biet et al. // *Indian J. Med. Sci.* – 2007. – 61 (8). – P. 448-454.
162. Paschke, R. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics / R. Parschke, S. Cantara, A. Crescenzi et al. // *Eur Thyroid J.* – 2017. – Vol. 6 (3). – P. 115-129.
163. Randolph, G.W. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension / G.W. Randolph, Q.Y. Duh, K.S. Heller et al. *Thyroid.* – 2012. – Vol. 22 (11). – P. 1144-1152.
164. Randolph, G.W. Surgery of thyroid and parathyroid gland – 2nd ed. / G.W. Randolph. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. – 736 p.
165. Rahbari, R. Thyroid cancer gender disparity / R. Rahbari, L. Zhang, E. Kebebew // *Future Oncol.* – 2010. – Vol. 6 (11). – P. 1771-1779.
166. Ritter, K. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution / K. Ritter, D. Elfenbein, D. Schneider et al. // *Journal of Surgical Research.* – 2015. – Vol. 197 (2). – P. 348-353.
167. Russ, G. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup / G. Russ, S. Leboulleux, L. Leenhardt, L. Hegedüs // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – Vol. 3 (3). – P. 154-163.
168. Russ, G. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS / G. Russ, S.J. Bonnema, M.F. Erdogan et al. *Eur Thyroid J.* – 2017. – Vol. 6 (5). – P. 225-237.
169. Sakorafas, G.H. The genetic basis of hereditary medullary thyroid cancer: clinical implications for the surgeon, with a particular emphasis on the role of prophylactic thyroidectomy / G.H. Sakorafas, H. Friess, G. Peros // *Endocr Relat Cancer.* – 2008. – Vol. 15 (4). – P. 871-884.

170. Sanabria, A. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis / A. Sanabria, L.P. Kowalski, J.P. et al. // *Head Neck*. – 2018. – Vol. 40 (4). – P. 855-866.
171. Shah, J.P. *Head and neck surgery and Oncology. Part 6. Management of Thyroid Neoplasms* / J.P. Shah, S.G. Patel, B. Singh. – Philadelphia: Elsevier, 2012. – 856 p.
172. Shin, J.H. *Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations* / J.H. Shin, J.H. Baek, J. Chung et al. // *Korean J Radiol*. – 2016. – Vol. 17 (3). – P. 370-395.
173. Stamatakos, M. *Surgical approach to the management of medullary thyroid cancer: when is lymph node dissection needed?* / M. Stamatakos, P. Paraskeva, P. Katsaronis et al. // *Oncology*. – 2013. – Vol. 84 (6). – P. 350-355.
174. Sturgeon, C. *Surgical Management of Lymph Node Compartments in Papillary Thyroid Cancer* / C. Sturgeon, A. Yang, D. Elaraj // *Surg Oncol Clin N Am*. – 2016. – Vol. 25. – P. 17-40.
175. Taccaliti, A. *Genetic alterations in medullary thyroid cancer* / A. Taccaliti, F. Silvetti, G. Palmonella et al. // *Curr Genomics*. – 2011. – Vol. 12. – P. 618-625.
176. Talbot, J.N. *PET in thyroid cancers* / J.N. Talbot, F. Montravers, N. Younsi // *Presse Med*. – 2006. – Vol. 353 (9). – P. 1377-1385.
177. Tamaro, A. *Trends of thyroid function and autoimmunity to 5 years after the introduction of mandatory iodization in Italy* / A. Tamaro, F. Pigliacelli, A. Fumarola et al. // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. – 2016. – Vol. 48 (3). – P. 77-81.
178. Vanderpump, M.P.J. *The epidemiology of thyroid disease* / M.P.J. Vanderpump // *British Medicine Bulletin*. – 2011. – Vol. 99. – P. 39-51.
179. Wale, A. *Combined (99m) Tc-methoxyisobutylisonitrile scintigraphy and fine-needle aspiration cytology offers an accurate and potentially costeffective investigative strategy for the assessment of solitary or dominant thyroid nodules* / A. Wale, K.A. Miles, B. Young et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014. – Vol. 41 (1). – P. 105-115.

180. Wang, T.S. A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer / T.S. Wang, K. Cheung, F. Farrokhyar et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2013. – Vol. 20 (11). – P. 3477-3483.

181. Wang, P. Low Goiter Rate Associated with Small Average Thyroid Volume in Schoolchildren after the Elimination of Iodine Deficiency Disorders / P. Wang, H. Sun, L. Shang et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (10). – e0141552.

182. Wei, X. Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules / X. Wei, Y. Li, S. Zhang et al. // *Head Neck.* – 2016. – Vol. 38 (2). – P. 309-315.

183. Welker, M.J. Thyroid nodules / M.J. Welker, D. Orlov // *Am Fam Physician.* – 2003. – Vol. 67 (3). – P. 559-566.

184. Yao, R. Gender differences in thyroid cancer: a critical review. R. Yao, C.G. Chiu, S.S. Strugnell et al. // *Expert review of endocrinology & metabolism.* – 2011. – Vol. 6 (2). – P. 215-243.

185. Yehia, L. PTEN-opathies: from biological insights to evidence-based precision medicine / L. Yehia, J. Ngeow, C.J. Eng // *Clin Invest.* – 2019. – Vol. 129 (2). – P. 452-464.

186. Young, S.S. Genomic Characterization of Differentiated Thyroid Carcinoma / S.S. Young, J.P. // *Young Endocrinol Metab.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1-10.

187. Younis, E. Oncogenesis of Thyroid Cancer / E. Younis // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2017. – Vol. 18 (5). – P. 1191-1199.

188. Zahedi, A. Risk for Thyroid Cancer Recurrence Is Higher in Men Than in Women Independent of Disease Stage at Presentation / A. Zahedi, L. Bondaz, M. et al. // *Thyroid.* – 2020. – Vol. 30 (6). – P. 871-877.

189. Zaydfudim, V. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma / V. Zaydfudim, I.D. Feurer, M.R. Griffin et al. // *Surgery.* – 2008. – Vol. 144 (6). – P. 1070-1077.

190. Zhang, Q. Meta-analyses of association between BRAF(V600E) mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma / Q. Zhang, S.Z. Liu, Q. Zhang et. al. // Cell Physiol Biochem. – 2016. – Vol. 38. – P. 763-776.

191. Zimmermann, M.B. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies / M.B. Zimmermann, V. Galetti // Thyroid Res. – 2015. – Vol. 8. – P. 8.

192. Zolotov, S. Genetic Testing in Differentiated Thyroid Carcinoma: Indications and Clinical Implications / S. Zolotov // Rambam Maimonides Med J. – 2016. – Vol. 7 (1). – e0009. – Режим доступа: <https://www.rmmj.org.il/userimages/551/1/PublishFiles/564Article.pdf>.