

Государственное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Уральская государственная
медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и
социальному развитию»

На правах рукописи

ВОРОБЬЁВ
Игорь Николаевич

ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14.00.27 – хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
КИРШИНА Ольга Владимировна

Екатеринбург- 2009 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1 Основные понятия и классификации.....	10
1.2 Распространённость непальпируемых узловых образований щитовидной железы	14
1.3 Узловой зоб и рак щитовидной железы	16
1.4 Распространённость рака щитовидной железы и его медико-социальное значение	20
1.5 Диагностика узловых образований щитовидной железы.....	23
1.6 Малоинвазивные технологии в лечении доброкачественных образований щитовидной железы.....	27
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1 Основные этапы исследования и принципы формирования исследуемых групп.....	31
2.2 Методы исследования.....	37
2.3 Методы статистического анализа	41
Глава 3. ТОНКОИГОЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНО- СТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	42
Глава 4. ОСОБЕННОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ НЕПАЛЬПИ- РУЕМЫХ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	51
4.1. Анализ цитологической структуры солитарного и многоузлового зоба.....	51
4.2. Зависимость результатов цитологических исследований от размера узловых образований щитовидной железы.....	59

4.3. Сравнительный анализ цитологической структуры пальпируемых и непальпируемых узловых образований.....	69
4.4. Сопоставление результатов цитологического и гистологического исследований опухолей щитовидной железы.....	76
Глава 5. ЛЕЧЕНИЕ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ КИСТОЗНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	124

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

АИТ – аутоиммунный тиреодит

СИ 95% – 95% доверительный интервал

МЙУ – медиана йодурии

r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

t – критерий Стьюдента

p – точечный критерий Фишера

χ^2 – критерий хи-квадрат

fT4 – свободный тироксин

fT3 – свободный трийодтиронин

ТТГ – тиреотропный гормон

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩЖ – щитовидная железа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Пальпируемые узловые образования щитовидной железы встречаются у 4,6 – 7,0 % взрослого населения [43, 153]. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы узловые образования выявляются у 30 – 50 % обследуемых, большая часть которых размером до 1 см в диаметре и, как правило, не пальпируются [107, 160].

Большинство исследователей к непальпируемым образованиям щитовидной железы относят узлы, выявленные при ультразвуковом исследовании и имеющие размер до 10 мм [168].

В настоящее время нет единого мнения в отношении тактики обследования и лечения пациентов с непальпируемыми узловыми образованиями щитовидной железы.

Терапевты-эндокринологи, учитывая большую распространённость узлового зоба среди населения, предлагают больным с непальпируемыми узловыми образованиями щитовидной железы в размере до 1 см не проводить тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) под контролем ультразвукового исследования (УЗИ), а только наблюдать узел в динамике [42, 43, 44, 96].

Онкологи для ранней диагностики рака щитовидной железы предлагают проводить биопсию под контролем УЗИ всем больным независимо от размеров узла, так как рак щитовидной железы на ранних стадиях протекает под маской непальпируемых узловых образований. В 12,5 – 19,8 % случаев у больных с одно- и многоузловым зобом непальпируемые узловые образования размером до 1 см в диаметре, выявленные при УЗИ, оказываются злокачественными опухолями [69].

Микрокарцинома щитовидной железы (опухоль размером до 1 см) представляет раннюю стадию злокачественного процесса и иногда может сразу приобретать агрессивное течение, проявляющееся в инвазивном росте и метастазировании. Инвазия микрокарциномы в капсулу щитовидной железы обнаруживается у 4 – 10 % больных [65]. Регионарные метастазы микрокарциномы обна-

руживаются в 8,1 % случаев. Гематогенные метастазы выявляются у 0,4 – 2,1 % больных [63, 150, 165]. С точки зрения онкологов, длительное и необоснованное наблюдение за узловыми образованиями без применения современных диагностических методик становится причиной поздней диагностики рака щитовидной железы [11].

Ещё один аргумент в пользу активной тактики при узловом зобе – данные о росте частоты рака щитовидной железы среди больных с узловым зобом, длительное время находившихся под наблюдением [40, 140]. Кроме того, «оккультный», или «скрытый», рак щитовидной железы, составляющий 12–15% всех её опухолей, может проявляться клинически обширными регионарными, а иногда и отдаленными метастазами, хотя первичная опухоль в щитовидной железе не пальпируется, а выявляется только при ультразвуковом исследовании [83].

Хирурги-эндокринологи занимают среднюю позицию между онкологами и терапевтами-эндокринологами стремятся к дифференцированному подходу в отношении выявленных узловых образований с учётом УЗИ-картины и групп риска [28, 32, 34].

Таким образом, благодаря широкому распространению ультразвуковой диагностики в тиреологии количество пациентов с выявленными образованиями щитовидной железы, нуждающихся в специализированном обследовании и лечении, возросло в несколько раз. Отметим, что непальпируемые узловые образования щитовидной железы встречаются в 7 – 8 раз чаще, чем пальпируемые.

В связи с этим на современном этапе акцент в тиреологии сместился с мануальных методов обследования к инструментальным, и возникла необходимость проведения углублённого анализа с целью выработки современной тактики в отношении узловых образований с учетом как онкологических, так и хирургических аспектов проблем.

Цель исследования

Оценить эффективность тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвукового исследования непальпируемых узловых образований щитовидной железы для улучшения их диагностики и результатов лечения.

Задачи исследования

1. Изучить результаты тонкоигольной аспирационной биопсии узловых образований щитовидной железы под контролем УЗИ и без него.
2. Сравнить цитологическую структуру солитарного и многоузлового зоба.
3. Сопоставить вероятность обнаружения основных узловых форм тиреоидной патологии с размерами узла.
4. Сравнить выявляемость рака в пальпируемых и непальпируемых узлах щитовидной железы при тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ.
5. Оценить лечебно-диагностическую эффективность пункционной аспирации содержимого непальпируемых кистозных образований щитовидной железы под контролем УЗИ.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале доказана эффективность и целесообразность ТАБ непальпируемых узловых образований щитовидной железы под контролем УЗИ.

Рассчитана вероятность обнаружения основных узловых форм тиреоидной патологии в зависимости от размера узла.

Установлено, что рак щитовидной железы выявляется одинаково часто как в пальпируемых узловых образованиях, так и непальпируемых.

Доказано, что у пациентов с непальпируемыми узловыми образованиями щитовидной железы диагностический поиск в большей степени должен быть направлен на выявление папиллярного рака.

Определена вероятность выявления рака щитовидной железы в солитарных узлах и на фоне многоузлового зоба в разных возрастных категориях.

Практическая значимость

Определена возможность и целесообразность ТАБ непальпируемых узловых образований щитовидной железы.

Выявлены особенности диагностики рака в пальпируемых и непальпируемых узлах щитовидной железы. У пациентов с непальпируемыми узловыми образованиями диагностический поиск в большей степени должен быть направлен на выявление папиллярного рака.

Показано, что в регионе лёгкого йодного дефицита рак щитовидной железы выявляется одинаково часто как в одиночных узловых образованиях, так и на фоне многоузлового зоба.

Определено значение пункции и аспирации содержимого солитарных кист щитовидной железы размером до 1 см.

Разработан лечебно-диагностический алгоритм при непальпируемых узловых образованиях щитовидной железы, выделены группы риска по раку щитовидной железы.

Внедрение результатов исследования

Лечебно-диагностический алгоритм при непальпируемых образованиях щитовидной железы внедрен в клиническую практику Екатеринбургского консультативно-диагностического центра, Свердловского областного онкологического диспансера.

Апробация работы

Основные результаты работы были доложены и обсуждены на Областной юбилейной научно-практической конференции, посвященной 75- летию онкологической службы Свердловской области (Екатеринбург, 2005), на ассоциации эндокринологов Свердловской области (Екатеринбург, 2005), на 60-ой межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Екатеринбург, 2005), на I Съезде специалистов ультразвуковой диагностики Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2006), на межрегиональной конфе-

ренции с международным участием « Рак щитовидной железы, эндемический зоб» (Екатеринбург, 2007).

Положения, выносимые на защиту:

1. Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ позволяет достоверно исключить опухоль щитовидной железы. Тонкоигольная аспирационная биопсия без контроля УЗИ в большинстве случаев не оправдывает себя как метод диагностики узловых образований щитовидной железы.
2. Цитологическая структура солитарного и многоузлового зоба не имеет статистически значимых отличий.
3. При одиночных узловых образованиях вероятность выявления коллоидного зоба, фолликулярной опухоли, в-клеточной опухоли возрастает с увеличением размеров узла. Папиллярный рак чаще выявляется в непальпируемых узловых образованиях размером до 1 см.
4. Рак щитовидной железы выявляется одинаково часто как в пальпируемых узловых образованиях, так и в непальпируемых узлах размером до 1 см.
5. Пункция и аспирация содержимого солитарных кист щитовидной железы размером до 1 см, будучи важным элементом их исследования, в большинстве случаев является и методом их лечения.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, которые отражают основные положения диссертации.

Структура и объём работы

Работа изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами, 18 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав с результатами собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Список литературы содержит 173 источника, из них 95 – отечественного и 78 – иностранного содержания.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Основные понятия и классификации

Узловой зоб – собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объёмные образования щитовидной железы, выявляемые с помощью пальпации и визуализирующих инструментальных методов диагностики (чаще всего ультразвукового исследования – УЗИ). Термин «многоузловой зоб» используется при выявлении в щитовидной железе двух и более узловых образований [42, 43, 44, 88].

Согласно международной классификации болезней (МКБ-10), которая принята в России в 1992 г., различают: многоузловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью, нетоксический одноузловой зоб и нетоксический многоузловой зоб.

В 2003 г. В. В. Фадеевым была предложена этиологическая классификация заболеваний щитовидной железы, которая дополняет наиболее распространенную в нашей стране синдромальную (функциональную) классификацию И. И. Дедова (1994 г.) [88].

Этиологическая классификация тиреоидной патологии [В. В. Фадеев, 2003]

I. Аутоиммунные тиреопатии

1. Болезнь Грейвса

1.1. Изолированная тиреопатия

1.2. Тиреопатия с экстратиреоидными проявлениями

2. Аутоиммунный тиреоидит

- 2.1. Хронический АИТ
- 2.2. Транзиторный АИТ
 - 2.2.1. Безболевого («молчащий») АИТ
 - 2.2.2. Послеродовой АИТ
 - 2.2.3. Цитокин-индуцированный АИТ

II. Коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб

- 1. Диффузный зоб
- 2. Узловой и многоузловой зоб
 - 2.1. Узловой и многоузловой зоб без функциональной автономии
 - 2.2. Узловой и многоузловой зоб с функциональной автономией

III. Инфекционные тиреопатии

- 1. Подострый тиреоидит
- 2. Острый гнойный тиреоидит
- 3. Специфические тиреоидиты

IV. Опухоли

- 1. Доброкачественные опухоли
- 2. Злокачественные опухоли

V. Врожденные (наследственные) тиреопатии

VI. Заболевания щитовидной железы при патологии других органов и систем

В качестве подвариантов узлового пролиферирующего зоба предлагается выделять таковой с функциональной автономией и без нее. Последняя может быть компенсированной («горячие» узлы на фоне эутиреоза) и декомпенсированной (узловой и многоузловой токсический зоб), но предлагаемая классификация не конкретизирует функциональное состояние щитовидной железы.

Узловой коллоидный пролиферирующий зоб (в морфологическом смысле), безусловно, является крайне гетерогенной патологией, о чём свидетельствует различная скорость роста отдельных узловых образований, эффективность лишь в отдельных, практически непрогнозируемых случаях супрессивной тера-

пии L–тироксина. Тем не менее рутинные морфологические методы на сегодняшний день еще не могут более или менее обоснованно выделить различные подварианты этого заболевания. С другой стороны, в многоузловом зобе очень часто встречаются совершенно разные по морфологии образования, которые с тех же патогенетических позиций можно считать разными заболеваниями [88].

Опухоли щитовидной железы (IV группа) закономерно выделены в отдельную группу. В практической деятельности при диагностике онкологических заболеваний щитовидной железы в настоящее время пользуются морфологической классификацией ВОЗ (2004 г.) опухолей щитовидной железы.

Морфологическая классификация опухолей щитовидной железы (ВОЗ, 2004)

Рак

1. Папиллярный
2. Фолликулярный
3. Мало (плохо) дифференцированная карцинома
4. Недифференцированная (анapлазирoванная) карцинома
5. Плоскоклеточный
6. Мукоэпидермоидный
7. Склерозирующий мукоэпидермоидный с эозинофилией
8. Слизистый
9. Медуллярный
10. Смешанный медуллярный и фолликулярный
11. Веретенноклеточная опухоль с тимусоподобной дифференцировкой
12. Карцинома, показывающая тимусоподобную дифференцировку

Аденома

1. Фолликулярная
2. Гиалинизирующаяся трабекулярная опухоль

Другие опухоли

1. Тератома

2. Первичная лимфома и плазмоцитома
3. Эктопическая тимома
4. Ангиосаркома
5. Гладкомышечные опухоли
6. Опухоли влагалища периферических нервов
7. Параганглиома
8. Солитарная фиброзная опухоль
9. Фолликулярная дентритоклеточная опухоль
10. Гистиоцитоз из клеток Лангганса
11. Вторичные опухоли

К сожалению, единой общепризнанной классификации узловых образований щитовидной железы в настоящее время не существует, а наличие множества классификаций вызывает у практических врачей некоторую терминологическую путаницу.

В практической деятельности при выявлении очагового образования, независимо от его размеров, наиболее правильно формулировать клинический диагноз как «узловой зоб» [42].

При описании ультразвуковой картины «ложного узлообразования» и очаговой лимфоидной инфильтрации при аутоиммунном тиреоидите используются термины: «фокальные зоны», «зобные изменения», «фокальные изменения», «гипоэхогенные включения» [91].

Ультразвуковая картина узлового зоба широко варьирует. Наиболее типичными ультразвуковыми изображениями данного гиперпластического процесса являются изоэхогенные образования, соответствующие структуре и эхогенности нормальной тиреоидной ткани. Единственным признаком, позволяющим дифференцировать их от окружающих тканей, является появление гипоэхогенного ободка различной толщины. Участок узловой гиперплазии не имеет гистологически определяемой фиброзной капсулы, его границами являются стенки фолликулов и внутрипаренхиматозных питающих сосудов (которые в

норме всегда спавшиеся). При увеличении размеров образования экзогенность участков узловой гиперплазии повышается, структура становится неоднородной, появляются участки, содержащие жидкость, формируется капсула. Такое изменение экоструктуры сопровождается до 20 – 25% узловых гиперплазий и с высокой степенью вероятности указывает на доброкачественность процесса [1].

Исторически сложилось, что до использования УЗИ узловые образования в щитовидной железе выявляли пальпаторно, и все разработанные алгоритмы обследования и лечения относились к пальпируемым узлам. Очевидно, что возможность пальпации узла определяется его размером, плотностью, локализацией, толщиной шеи, мануальными навыками врача. По вполне понятным соображениям, термин «непальпируемые узлы» не использовали.

После разработки и внедрения в 1980 г. УЗИ щитовидной железы в научной литературе появились первые сведения о непальпируемых узловых образованиях щитовидной железы. В настоящее время большинство исследователей к непальпируемым образованиям щитовидной железы относят узлы, выявленные при ультразвуковом исследовании и имеющие размер до 10 мм [69, 97, 121, 168].

Половина людей, населяющих земной шар, имеют узловые образования щитовидной железы различных размеров, основная доля которых приходится на непальпируемые узлы диаметром менее 1 см [105, 134].

1.2. Распространённость непальпируемых узловых образований щитовидной железы

Современные технологии УЗИ позволяют получить изображение щитовидной железы с высоким разрешением и выявить в её паренхиме узлы диаметром от 1 до 3 мм. [18, 55, 161, 163].

В регионах с различным йодным дефицитом или без него при УЗИ щитовидной железы узловые образования выявляются у 30 – 60 % обследуемых [107, 145, 153, 160]. Наиболее высокая распространённость их регистрируется в

йододефицитных регионах, тем не менее, узловой зоб не следует полностью отождествлять с проблемой йодного дефицита [88].

T. Solymosi et al. (2002) изучали информативность ТАБ под контролем УЗИ у пациентов с узловым нетоксическим зобом, проживающих в регионе с нормальным потреблением йода и в йододефицитном регионе. В регионе йодного дефицита были выявлены:

- 1) большая доля многоузлового зоба (59,6% против 49,6%; $p < 0,001$);
- 2) большая доля непальпируемых узлов (47,6% против 37,3%; $p < 0,001$);
- 3) большая доля неинформативных результатов УЗИ-ТАБ (8,8% против 5,1%; $p = 0,008$);
- 4) меньшая доля злокачественных новообразований ЩЖ (1,2% против 2,3%; $p = 0,006$) [162].

G. H. Tan et al. сообщили, что при УЗИ 151 больного с определяемым клинически единичным узелком щитовидной железы, у 73 (48%) выявлены и другие узелки, при этом у 72% больных диаметр непальпируемых узловых образований был менее 1 см [167].

A. Brander et al. сопоставили результаты клинического обследования с данными УЗИ щитовидной железы и установили, что из 32 больных с единичными узлами, определяемыми пальпаторно, только у 12 (38%) они оказались действительно единичными при УЗИ, 15 (47%) пациентов имели несколько узлов, а у 5 (15%) больных щитовидная железа была не изменена. При этом диаметр большинства непальпируемых узлов не превышал 1 см [103].

T. T. Horlocker et al. обследовали с помощью УЗИ высокого разрешения (10 МГц) 1000 больных с подозрением на заболевание паращитовидных желез и у 462 (46,2%) выявили патологию щитовидной железы. Из 709 больных с внешне непораженной щитовидной железой при радиоизотопном сканировании непальпируемые узлы обнаружены у 272 (38,4%) пациентов [128].

D. D. Stark et al. сообщили об аналогичной частоте встречаемости (40%) непальпируемых узлов щитовидной железы у больных с гиперпаратиреозом [164].

Результаты аутопсии подтверждают данные, полученные при клиническом обследовании. J. D. Mortensen et al. провели аутопсию щитовидных желез у 821 больного в клинике Мейо, все железы при клиническом обследовании были расценены, как нормальные. Авторы сообщили, что 406 (49,5%) желез содержали один узел и более, из них у 306 (37,3%) было несколько узлов, а у 100 (12,2%) имелся единственный узел. Из 406 желез с узлами в 144 (35,5%) узлы были более 2,0 см в диаметре [144].

По данным A. W. Furmanchuk et al., из 215 больных, не имевших заболеваний щитовидной железы, у 70 (32,5%) при аутопсии в щитовидных железах обнаружены узелки [117].

G. H. Tan и H. Gharib (1997) проанализировали результаты проспективных и ретроспективных исследований за 15 лет, в которых оценивалась распространенность непальпируемых узлов щитовидной железы, случайно обнаруженных при УЗИ области шеи, а также данные аутопсий. Результаты анализа показали, что распространенность непальпируемых узлов щитовидной железы, по данным аутопсии, составляет от 30 до 60%. В исследованиях, сравнивающих диагностические возможности пальпации и визуализации щитовидной железы, распространенность их варьирует от 13 до 50%, а при проспективном обследовании случайной выборки больных – от 19 до 67% [168].

1.3. Узловой зоб и рак щитовидной железы

В научной литературе в течение многих лет продолжается дискуссия о диагностической и лечебной тактике в отношении узлового зоба, хотя до сих пор эта проблема остаётся до конца нерешённой. В ней можно выделить ряд вопросов:

- 1) Какое патологическое значение для пациента имеет узловой и многоузловой зоб [42, 47, 88]?

- 2) Как взаимосвязаны доброкачественные процессы и рак щитовидной железы [159]?
- 3) Какая принципиальная разница между пальпируемыми и непальпируемыми узлами, и могут ли размеры узлового образования выступать критерием отбора пациентов для ТАБ под контролем УЗИ [88]?
- 4) Являются ли микрокарциномы предшественниками клинически проявляющихся опухолей [65]?
- 5) Какой пограничный размер опухоли позволяет относить её в ту или иную группу риска агрессивности течения заболевания [119,145]?
- 6) Существует ли экономическая и практическая целесообразность проведения профилактических ультразвуковых исследований и ТАБ под контролем УЗИ с целью выявления непальпируемых опухолей [92]?

Если в отношении пальпируемых узлов дискуссии остались позади, то в отношении непальпируемых узловых образований они только начались [44].

Ещё десять лет назад общепринятой тактикой при узловом зобе было оперативное лечение, то в настоящее время прослеживается общая тенденция к консервативному лечению и наблюдению [39, 46, 53, 60, 61]. В связи с этим повышаются требования к дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы [28, 31, 36, 48, 64].

При установлении показаний к оперативному лечению больных узловым зобом клиницисту приходится руководствоваться большей или меньшей степенью вероятности обнаружения рака. При этом, по мнению К. Woeber (1999), размеры узла в качестве критерия отбора больных для операции имеют весьма относительное значение, поскольку частота рака почти одинакова (около 5 %) среди пальпируемых узлов и инциденталом [171].

Существовавшая ранее упрощенная точка зрения на аденому как предрак, из которого в последующем разовьётся карцинома, значительно изменилась. Экспериментальные и клинко-морфологические исследования свидетельствуют о том, что из-за недостаточного снабжения йодом или дефектов его утилиза-

ции происходят сложные и многостадийные пролиферативные процессы, способные в конечном итоге привести к появлению опухоли [115]. Правда, некоторые авторы отрицают возможность последовательной трансформации доброкачественных процессов в щитовидной железе в злокачественные, не находя тому убедительного морфологического подтверждения [89].

Ф. И. Пачес и Р. М. Пропп (1995) допускают возможность развития рака как в неизменённой щитовидной железе, так и на фоне других видов патологии этого органа, включая аденому [70].

G. Francia et al. (1997) исследовали ткань щитовидной железы у 235 больных многоузловым зобом и в 23,3 % наблюдений выявили хромосомные aberrации [118]. Если на фоне доброкачественных узлов обнаруживался очаг рака щитовидной железы, частота хромосомных аномалий (анэуплоидия ДНК) выявлялась в 45,5%. На этом основании авторы сделали вывод о роли узлового зоба в происхождении рака щитовидной железы и указали, что существующие «зобные» факторы могут отвечать за развитие хромосомных aberrаций или за селекцию клеточных клонов с высокой пролиферативной активностью. Вследствие генетической нестабильности в одном из узлов длительно существующего полинодозного коллоидного зоба может произойти спонтанная мутация онкогена *ras*, и это можно рассматривать как вероятный путь возникновения фолликулярного рака [124].

Принято считать, что более опасен в онкологическом отношении солитарный узел в щитовидной железе, согласно большинству публикаций, частота рака среди таких узлов составляет 5 – 10 % [105, 153, 160, 170]. По мнению одних авторов, рак с одинаковой частотой встречается как в одиночных узловых образованиях, так и при многоузловом зобе [6, 37, 38, 172]. С точки зрения других, рак щитовидной железы выявляется на фоне многоузлового нетоксического зоба в 2 раза чаще (25,5–28,0 %), чем в одиночных узловых образованиях (12–12,8 %) [40].

Многие исследователи в последние десятилетия отмечают увеличение частоты возникновения очагов рака на фоне узлового зоба. Возможно, это связано с улучшением диагностики рака щитовидной железы или ухудшением экологической ситуации [5, 73, 76, 82]. По данным Т. Д. Евменовой с соавт. (1998), в экологически неблагоприятном регионе частота обнаружения рака на фоне доброкачественных форм зоба достигает 21 – 27 % [45].

Данные о частоте рака на фоне неизменной и зоботрансформированной щитовидной железы очень неоднородны в разных регионах [62].

На Урале, по данным Ю. А. Привалова с соавт. (2005), рак щитовидной железы у 58,8% больных развился в «неизменённой» железе, у 41,2% – на фоне другой тиреоидной патологии. Рак щитовидной железы на фоне неопухолевой патологии отличается менее выраженным характером опухолевой прогрессии. Папиллярная микрокарцинома (опухоль размером до 1 см) диагностирована у 8,0%, причём выявлены существенные отличия в зависимости от фонового состояния железы. Так, в период с 1969 по 2003 г., из 858 больных, у которых папиллярные карциномы возникали в «неизменённой» щитовидной железе, микрокарциномы диагностированы у 29 (3,37%) пациентов. В то же время у больных с папиллярной карциномой в сочетании с узловым зобом микрокарциномы обнаружены у 13,72%, в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом – у 6,06%, а в сочетании с диффузным токсическим зобом – у 28,98%. Фолликулярные микрокарциномы диагностированы у 15 (2,5%) больных. [74].

По данным Е.Ф. Лушниковой с соав. (2003), микрокарциномы только в 11,2% случаев были единственной патологией щитовидной железы, а в 88,8% выявлялась сочетанная патология. По частоте первое место занимает тиреоидит, чаще всего очаговый (45,1%), второе место занимает зоб (29,6%), преимущественно узловой (28,6%), третье – аденома (13,8%). Причём отмечается, что если очаговый тиреоидит считать реакцией на опухоль, а не самостоятельной нозологической формой, то частота сочетанной патологии при микрокарциноме соответствует распространённости зоба и аденом [65].

Таким образом, существует общее мнение, что особенностью микрокарциномы является более высокая частота её развития на фоне другой патологии щитовидной железы [76].

1.4. Распространённость рака щитовидной железы и его медико-социальное значение

Эпидемиологические исследования последних десятилетий свидетельствуют об увеличении заболеваемости раком щитовидной железы во многих регионах мира в 1,3 – 2 раза [51, 95, 151].

Многие авторы отмечают увеличение частоты рака среди больных, оперированных за последние 30 лет по поводу различных заболеваний щитовидной железы [2, 72, 76].

Ю. Б. Кирилов с соавт.(2001) за последние 10 лет выявили увеличение заболеваемости раком в эндемическом очаге Рязанской области в 3,5 раза [56].

По данным В. А. Привалова (2005), за последние 35 лет у жителей Челябинской области отмечался прогрессивный рост заболеваемости раком щитовидной железы с 1,01 до 4,81 больных на 100 тысяч населения. При этом отмечено, что показатели заболеваемости тиреоидной карциномой у населения крупных индустриальных городов области выше, чем у жителей сельской местности, при отсутствии зависимости этого показателя от природно-географической зоны проживания [74].

Обсуждая многочисленные данные об увеличении во всём мире заболеваемости раком щитовидной железы, М. Schlumberger с соавт. (1999) не исключает, что увеличение случаев заболевания может быть связано с улучшением диагностики и совершенствованием системы их регистрации [159].

В Уральском регионе, по данным Ю.М. Михайлова (г. Свердловск, 1980), в период с 1963 по 1974 гг. количество больных раком в группе оперированных в связи с тиреоидной патологией возросло с 1,4 до 9,0 %. В 1978 г. этот показатель достиг 16,0% [66]. Процент выявленного рака щитовидной железы у

оперированных в этом же отделении эндокринной хирургии ГКБ № 40 с 1998 по 2002 гг. составил 16,8 %, из них у 45,5 % размер опухоли был не более 1 см (В. М. Васьков и соавт., 2003) [28].

По сведениям В. А. Привалова и соавт. (г. Челябинск, 1988), доля больных раком щитовидной железы среди оперированных в 1951-1965 гг. составляла 5,7%, а в 1969 –1986 гг. - достигла 12,9 % [73]. За период с 1969 по 2003 гг. из 23618 прооперированных пациентов рак диагностирован у 4466 (18,9%) [74].

По результатам аутопсии в США маленькие фокусы рака щитовидной железы выявляют при вскрытии примерно у 4 – 16 % лиц, в европейских странах – 4,5 – 9,1 %, а в Японии этот показатель достигает 25,0 – 28,4 % [107]. По данным F. Martinez-Tello et al. (1993), частота выявления РЩЖ при аутопсиях увеличивается в несколько раз в случае микроскопического исследования органа при серийной нарезке – авторы обнаруживали очаги карциномы диаметром 0,07 – 1,8 мм [140]. Частота маленьких очагов рака щитовидной железы, выявляемых при аутопсиях, увеличивается с возрастом умерших [153].

Если часть авторов согласна, что существует непрогрессирующий папиллярный рак щитовидной железы (предположение основано на высокой частоте выявления микроскопических карцином в секционных исследованиях), то вопрос о пограничном размере опухоли, который бы позволил отнести опухоль в ту или иную группу риска агрессивности её течения, пока ещё не решён однозначно [119]. При этом, по мнению К. Woeber (1999), размеры узла в качестве критерия отбора больных для операции имеют весьма относительное значение, поскольку частота рака почти одинакова (около 5 %) среди пальпируемых узлов и инциденталом [172].

Многие авторы полагают, что папиллярный рак щитовидной железы, независимо от размера, должен рассматриваться как опухоли с метастатическим потенциалом [146].

Е.Ф. Лушников с соав. (2003) отмечает увеличение инвазивных свойств микрокарцином (инвазивный рост, метастазирование) по мере увеличения раз-

меров первичного очага [65]. Он показывает, что папиллярные микрокарциномы размером от 2 до 5 мм и от 6 до 10 мм характеризуются инвазивным ростом в капсулу щитовидной железы соответственно в 12,3 и 32,7% случаев. Метастазы в регионарные шейные лимфатические узлы выявлены в 16 и 25,7% папиллярных микрокарцином размером соответственно от 2 до 5 мм и от 6 до 10 мм. Инвазивные свойства фолликулярных микрокарцином в подлежащие к опухоли отделы щитовидной железы обнаружены в 13,3% случаев. Метастазы фолликулярных микрокарцином в шейные лимфатические узлы выявлены у 6,7% больных.

Медико-социальное значение опухолей щитовидной железы во многом определяется тем, что дифференцированными (наиболее частыми) формами рака щитовидной железы болеют в основном женщины молодого возраста [22, 23, 153]. Это обстоятельство предъявляет повышенные требования к качеству лечения и жизни пациентов [159].

Пик выявления рака щитовидной железы приходится на относительно молодой возраст – от 45 лет до 51 года, для папиллярного рака – от 32 до 46 лет, для фолликулярного – от 30 до 60 лет, для недифференцированного – от 63 до 69 лет, медуллярного – от 40 до 61 года [106].

Удельный вес папиллярного рака наиболее высок среди злокачественных опухолей щитовидной железы и составляет 25,5 – 81,3%; фолликулярного – 13,0 - 40,0%; недифференцированного – 3,7 – 25,8%, медуллярного – 0,8 – 10 % [19, 76, 158].

Соотношение женщин и мужчин, больных раком щитовидной железы, составляет примерно – 2,3 – 3,3 : 1 (при папиллярном раке – 1,6 – 4,3 : 1, при фолликулярном – 1,7 – 2,9 : 1, при недифференцированном – 2,2 – 2,6 : 1 и при медуллярном – 1,8 – 1,1 : 1) [156].

1.5. Диагностика узловых образований щитовидной железы

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) щитовидной железы на сегодняшний день прочно заняла первое место в ряду диагностических исследований при узловых формах зоба. Впервые пункция железы толстой иглой была предложена Н. Martin с соавт. в 1930 г. [137], первое сообщение о тонкоигольной биопсии принадлежит J. Einhorn с соавт. в 1962 г. [116]. Однако только в последние два десятилетия ТАБ щитовидной железы получила признание и широкое распространение. Достоинства метода – простота, доступность и относительно высокая информативность. Данная методика в сочетании с ультразвуковым исследованием стала сегодня «золотым стандартом» диагностики рака щитовидной железы [24, 92, 94, 99, 107, 160]. Ультразвуковой контроль позволяет надежно пунктировать и узлы диаметром менее 1 см [157].

При узловых образованиях щитовидной железы неинформативность исследования отмечается в 7 – 20 % наблюдений, расхождение цитологического заключения с гистологическим диагнозом – в 19 – 24 % [145]. Частота ложноотрицательных результатов колеблется от 1,1 до 13 % [132], ложноположительные результаты встречаются примерно в 1– 3 % случаев [130]. При узловых новообразованиях менее 1 см в диаметре или больших узлах смешанного строения удельный вес неинформативных мазков возрастает до 13 – 30 % и более [157]. Результаты цитологического исследования при ТАБ принято описывать в виде 4 вариантов заключений [29,105]:

- 1) доброкачественные изменения (коллоидный зоб, коллоидно-кистозный зоб, аутоиммунный тиреоидит), составляющие 53 – 90 % наблюдений;
- 2) злокачественные опухоли (папиллярные, анапластические, метастатические) составляющие 1 – 10 %;
- 3) «подозрительные» (фолликулярные и в-клеточные опухоли) – 5 – 23 %;
- 4) неинформативные мазки 15 – 20 %. Цитологическая диагностика коллоидного зоба в большинстве случаев не вызывает трудностей, исключение составляют

узлы с высокой клеточностью и в-клеточной атипией. Большую проблему в диагностике составляют узлы кистозного строения, когда ТАБ малоэффективна из-за технических трудностей, связанных с получением клеточного материала. Между тем, больные с кистами щитовидной железы составляют довольно значительную группу (15–32%) среди пациентов с узловым зобом, а частота рака среди кист щитовидной железы составляет 10 – 14% [172].

Кроме этого, диагностика с помощью ТАБ затруднительна при узлах больших размеров, содержащих полости кистозной дегенерации [168].

Дифференциальная диагностика очаговых образований на фоне аутоиммунного тиреоидита в большинстве случаев не вызывает трудностей [7, 8, 77]. По мнению А. Н. Бубнова с соав. [25], ошибок в диагностике АИТ можно избежать, если иметь в виду, что:

- сомнительным следует считать диагноз в-клеточной опухоли при наличии у больного АИТ, так как неопластическая пролиферация клеток Гюртле – характерный цитологический признак заболевания;
- диагноз фолликулярной опухоли щитовидной железы также является сомнительным, так как большинство ассоциированных с АИТ неоплазм – папиллярные раки;
- следует подозревать лимфому у больного с АИТ в случае быстрого увеличения одной доли или всей щитовидной железы;
- нельзя ставить диагноз фиброзного тиреоидита на основании наличия в аспирате только фиброзных структур.

Чувствительность, специфичность и диагностическая точность ТАБ при дифференцированном раке щитовидной железы составляет соответственно 83 - 97,8 %, 66,1 - 97,7 % и 79,2 - 97,7 %. Но эти показатели, как правило, отражают возможности выявления папиллярного, медуллярного и недифференцированного рака. Большая группа фолликулярных опухолей остается при этом в стороне [30].

Папиллярный рак щитовидной железы относительно легко выявляется при цитологическом исследовании по наличию сосочковых структур и псаммомных телец, но в случае папиллярного рака смешанного строения (папиллярно-фолликулярного) диагностическая ценность ТАБ резко снижается [145].

Следует отметить, что около 10 – 20 % папиллярных карцином проявляются кистозными образованиями, поэтому ТАБ в этих случаях может быть неинформативна [99]. В свою очередь, кистами представлено 15 – 20 % солитарных узловых новообразований в щитовидной железе [130]. Поэтому во многих случаях при кистозных узлах врачу приходится ориентироваться, в основном, на клинические данные, например, частота рака значительно возрастает (до 20 – 30 %) при диаметре кисты 4 см и более [170].

Информативность ТАБ при медуллярных опухолях щитовидной железы достаточно высока – 76 %, так как в пунктате выявляются характерные клетки и амилоид [131]. M. Bugallo et al. (2000) в материале пункционной биопсии исследовали экспрессию генов кальцитонина и тиреоглобулина с помощью обратной цепной полимеразной реакции, а полученные данные сравнивали с результатами гистологического исследования. Транскрипты гена кальцитонина были обнаружены только при медуллярном раке щитовидной железы, что делало диагноз достоверным [104].

Сложность цитологической диагностики фолликулярных опухолей отчасти связана и с тем, что нормальная тиреоидная ткань также представлена фолликулярными структурами. Слепое контролируемое исследование P. Mowschen-son с соавт. (1994) показало, что диагноз «фолликулярная опухоль» устанавливался цитологами более, чем в половине наблюдений при оценке пунктатов нормальной ткани щитовидной железы [157].

A. Carpi et al. (2000) в случае выявления с помощью микрофолликулярных структур рекомендуют выполнять для уточнения диагноза повторную биопсию толстой иглой. При обнаружении макрофолликулярных образований возможно наблюдение (частота рака около 3%). Если же толстоигольная биопсия снова

выявляет микрофолликулярные структуры, авторы рекомендуют операцию, так как частота рака среди таких новообразований достигает 22 % [113].

По данным ряда авторов, при ТАБ можно выявить в-клеточную опухоль, но нельзя определить доброкачественный или злокачественный ее характер. В подобных случаях авторы считают более достоверными клинические признаки — узлы более 4 см, вероятнее всего, являются В-клеточными раками [110, 127].

С ними не согласен Р. Gauger с соавт. (1999), который считает, что средние диаметры фолликулярных, В-клеточных раков и аденом не отличаются от крупных по частоте выявления в них рака, поэтому клинические критерии также ненадежны [120].

Сравнение результатов цитологического и послеоперационного гистологического исследования показывает, что частота рака в группе заключений ТАБ «фолликулярная опухоль» или «подозрение на рак» составляет 23 - 35 % [171].

Самыми важными нерешенными проблемами цитологической диагностики остаются «неинформативные» и «трудноинтерпретируемые» мазки, а также цитологическая диагностика фолликулярного рака [43, 160].

Частота «трудноинтерпретируемых» или «неопределенных» мазков, по данным разных авторов, достигает 10 – 23 %. При сложностях оценки цитологического материала, а также при наличии фолликулярных структур большинство клиницистов рекомендуют активную хирургическую тактику, поскольку среди «трудноинтерпретируемых» мазков рак щитовидной железы обнаруживается в 22,1 – 60 % случаев [145, 156].

Широкое использование ТАБ во многих случаях позволяет определить характер патологического процесса в щитовидной железе до операции. Ряд авторов видят преимущество этого метода в том, что многие пациенты с небольшими узловыми новообразованиями могут избежать ненужной операции [25, 30, 35, 129].

1.6. Малоинвазивные технологии в лечении доброкачественных образований щитовидной железы

В лечении узловых образований щитовидной железы традиционно выделяют три основных направления: фармакологическое, оперативное и радиометаболическое, промежуточное положение занимают вмешательства на щитовидной железе под контролем УЗИ [33, 67, 68, 71].

Ведущим методом лечения узлов щитовидной железы считается хирургический. Часть хирургов потенциально видят в каждом узловом образовании щитовидной железы опухоль, поэтому рекомендуют оперировать все выявленные тиреоидные узлы [20, 21, 40].

Сторонники консервативной тактики, наоборот, отмечают, что после операции на щитовидной железе могут возникнуть специфические осложнения, которые существенно снижают качество жизни пациентов в послеоперационном периоде [10, 28]. В своих публикациях они приводят данные о положительном эффекте медикаментозной терапии узлов щитовидной железы небольших размеров [36, 72, 122, 126, 147].

В последние годы в лечении больных с узловыми образованиями щитовидной железы широко используются малоинвазивные вмешательства под контролем УЗИ: введение этанола в ткань узлового образования, диатермокоагуляция и криодеструкция ткани узла, деструкция с помощью лазера [9, 12, 13, 14, 27, 33, 136]. Целью этих вмешательств является одномоментное или отсроченное разрушение узла с минимальной травмой для пациентов [26, 78]. Минимальная инвазивность методов достигается за счёт прицельной чрескожной деструкции узловых образований и сохранения основной массы функционирующей ткани щитовидной железы [4, 52, 54, 57, 79].

Наиболее апробированный метод – деструкция узловых образований щитовидной железы путём чрескожных инъекций в них этанола, предложенный T. Livraghi (1990 г.) [135]. При оценке его эффективности большинство авторов подчеркивает быструю и стойкую редукцию истинных кист щитовидной желе-

зы и узлов с преобладанием кистозного компонента [15, 16, 17, 41, 141, 142]. Несмотря на положительные качества склеротерапии, эффективность этого метода при лечении тиреоидных узлов недостаточно аргументирована. Нет единого мнения относительно объема вводимого склерозанта, кратности и интервала введения, не разработаны четкие критерии оценки эффективности склеротерапии. В то же время некоторые хирурги отмечают высокий уровень осложнений склерозирующего лечения [25, 50, 58, 59, 143].

Применение цветного доплеровского картирования [3, 86, 93, 101, 123] позволяет регистрировать направление и интенсивность кровотока даже в мелких сосудах ткани узлового образования, что помогает проводить прицельную пункцию с последующим введением этанола без повреждения сосудов [87, 90, 98, 102, 148].

Многие авторы считают склеротерапию эффективной, относительно безопасной, косметически и экономически выгодной по сравнению с другими методами лечения [80, 84, 108, 111, 138]. Склеротерапия может быть методом выбора при наличии серьёзных сопутствующих заболеваний в пожилом возрасте, при высоком хирургическом риске, неэффективности или противопоказаниях к медикаментозной терапии [109, 112, 139, 149].

Анализ литературы показывает, что непальпируемые узловые образования щитовидной железы, как научная и практическая проблема существует реально, однако, рассматривается с различных, порой прямо противоположных, точек зрения. Широкое использование ультразвуковой диагностики привело к увеличению количества пациентов с выявленными непальпируемыми узловыми образованиями щитовидной железы. Совершенствование методов диагностики патологии щитовидной железы, прежде всего ТАБ под контролем УЗИ, создало реальную возможность прижизненного целенаправленного распознавания рака щитовидной железы на ранней доклинической стадии.

В связи с этим на современном этапе акцент в тиреологии сместился с мануальных методов обследования к инструментальным, и возникла необходимость проведения углублённого анализа с целью выработки современной тактики в отношении непальпируемых узловых образований с учетом как онкологических, так и хирургических аспектов проблемы.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основу работы составили результаты комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования 4312 пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы, выполненного в отделении амбулаторной хирургии Екатеринбургского консультативно-диагностического центра.

Учитывая высокую распространённость узлового зоба на Урале, в 2000 г. в Екатеринбургском консультативно-диагностическом центре организована специализированная служба по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы, в которую вошли врачи следующих специальностей: 1 хирург-эндокринолог, 3 эндокринолога, 5 врачей ультразвуковой диагностики, 3 врача патоморфолога, 2 врача клинической лабораторной диагностики.

При организации службы учитывались следующие принципы:

1. На современном уровне развития тиреологии как для первичной диагностики, так и для динамического наблюдения на фоне лечения каждому больному необходимо проведение УЗИ щитовидной железы, определение уровня тиреоидных гормонов, по показаниям - пункционная биопсия узловых образований щитовидной железы под контролем УЗИ.
2. Пациенты должны пройти весь объём обследования в одном месте за один день, что особенно важно для иногородних.
3. Службе необходимо располагать техническими и кадровыми возможностями как для скрининговой работы по выявлению, так и для специализированного наблюдения и лечения пациентов с заболеваниями щитовидной железы.
4. Мощность службы должна быть экономически оправданной и сбалансированной соотношением узких специалистов, что позволило бы обеспечить её рентабельность.

С 2000 по 2004 гг. в Екатеринбургском консультативно-диагностическом центре выполнено 37827 УЗИ щитовидной железы. Пациенты на УЗИ щито-

видной железы направлялись как после консультации эндокринолога (26858 – 71,0%), так и в плане профилактического осмотра (10969 – 29,0%).

Узлы в щитовидной железе при УЗИ выявлены у 11594 (30,6%) пациентов, при этом у 7304 (63,0 %) их размер не превышал 1 см. 9711(83,8%) пациентам выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узловых образований щитовидной железы, из них 7643 (78,7%) – под контролем УЗИ и 2068 (21,3%) – без контроля УЗИ (табл. 1).

Таблица 1

УЗИ и ТАБ щитовидной железы за 5 лет

Исследования	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	Всего
УЗИ ЩЖ	8862	9210	6818	6040	6897	37827
Узловой зоб по результатам УЗИ	2465 27,7%	2648 28,7%	2011 29,5%	2056 34,0%	2414 35,0%	11594 30,7%
ТАБ под УЗИ	972 60,9%	1450 61,0%	1340 72,0%	1637 100%	2244 100%	7643 78,7%
ТАБ без УЗИ	622 39,1%	925 39,0%	521 28,0%	0	0	2068 21,3%
Рак и подозрение на рак	34 2,1%	71 2,9%	88 4,7%	96 5,9%	183 8,2%	472 4,9%

В течение 2000 – 2002 гг. ТАБ узловых образований щитовидной железы выполнялась как под контролем УЗИ, так и без него. За это время выполнено 5830 ТАБ щитовидной железы, из них 3763(64,5%) – под контролем УЗИ и 2068(35,5%) – без контроля УЗИ.

2.1. Основные этапы исследования, принципы формирования основной и контрольной групп пациентов

Первый этап

С целью изучения возможностей и информативности ТАБ узловых образований щитовидной железы под контролем УЗИ в сравнении с ТАБ без контроля УЗИ, сформированы 2 группы пациентов.

В основную группу включены 2244 пациента, которым ТАБ узловых образований щитовидной железы выполняли под контролем УЗИ (2004 г.), кон-

трольную группу составили 2068 пациентов, которым ТАБ проводили без контроля УЗИ (2000-2002гг.). Пункционные биопсии щитовидной железы выполнял хирург-эндокринолог, автор настоящего исследования.

Критерии включения больных в исследование

- Больные с одноузловым нетоксическим зобом
- Больные с многоузловым нетоксическим зобом
- Больные с «ложным» и истинным узлообразованием на фоне аутоиммунного тиреоидита

Критерии исключения больных из исследования

- Узловой токсический зоб
- Многоузловой токсический зоб

Второй этап

У 2244 пациентов основной группы выполнен сравнительный анализ цитологической структуры различных по размеру узловых образований щитовидной железы при солитарном и многоузловом зобе.

Одиночные узловые образования щитовидной железы выявлены у 1194 (53,2%) пациентов, множественные – у 1050 (46,8%). Среди пациентов с одиночными узлами в правой доле они обнаружены у 717(60,1%), из них размером до 1см – у 330 (46,0%). Узлы в левой доле обнаружены у 477 (39,9%) пациентов, из них до 1см – у 222 (46,5%).

Среди пациентов с многоузловым зобом узлы справа были у 987, из них до 1см – у 458 (46,4%), слева – у 923 пациентов, из них узлы до 1 см – у 506 (54,8%).

В соответствии с целью исследования, пациенты в зависимости от размеров и количества узловых образований были распределены следующим образом (рис. 1):

Первую группу составили 1194 пациента с одиночными узловыми образованиями щитовидной железы, из них 552 (46,2%) – первая основная группа с узлами до 1 см и 642 (53,8%) – первая контрольная группа с узлами более 1 см.

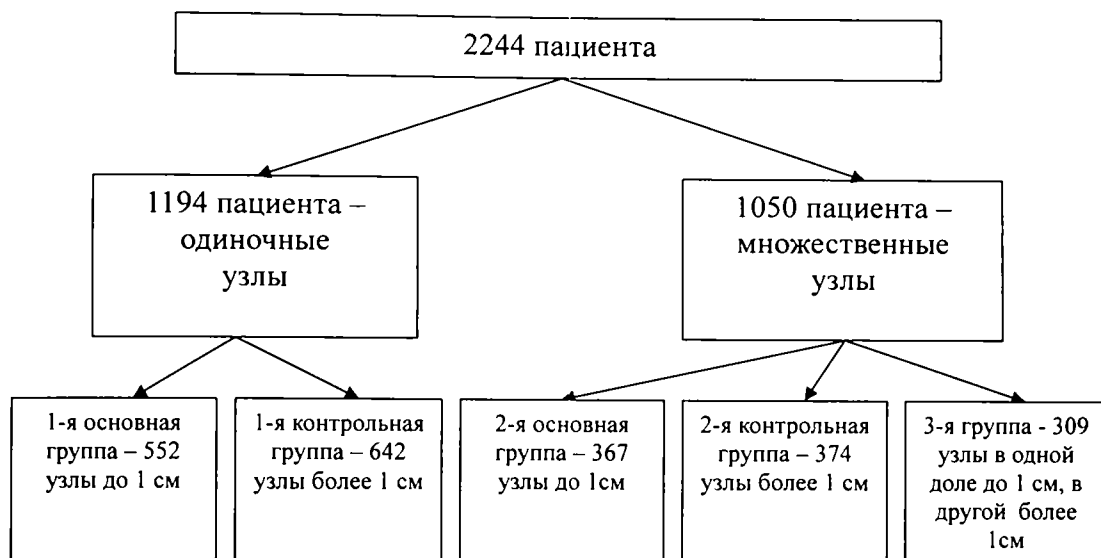


Рис. 1. Распределение пациентов на группы в зависимости от размера и количества узловых образований щитовидной железы.

Распределение пациентов по полу в обеих группах было практически одинаковым ($t = 0,92$) (табл. 2). В первой основной группе было 93,7% женщин и 6,3% мужчин, в первой контрольной группе – 95,0% и 5,0% соответственно. Преобладание женщин отмечалось в обеих группах пациентов, что характерно для данной патологии.

Таблица 2

Пол пациентов с одиночными узлами щитовидной железы

Пол	1-я основная группа, n=552		1-я контрольная группа, n=642		Всего, N=1194	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Женщины	517	93,7	610	95,0	1127	94,4
Мужчины	35	6,3	32	5,0	67	5,6

Больные были в возрасте от 11 до 84 лет, средний возраст составил $49,98 \pm 13,1$ лет. Пациенты трудоспособного возраста (20 – 59 лет) преобладали как в первой основной (82,7%), так и в первой контрольной (77,3%) группах, что ха-

рактально для данного заболевания и ещё раз подчёркивает его социальную значимость (табл.3).

Таблица 3

Возраст пациентов одиночными узлами щитовидной железы

Возраст, лет	1-я основная группа, n=552		1-я контрольная группа, n=642		Всего, N=1194	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
моложе 20	20	3,6	7	1,1	27	2,3
20–29	61	11,1	47	7,3	108	9,0
30–39	78	14,1	78	12,1	156	13,1
40–49	159	28,8	144	22,4	303	25,4
50–59	156	28,3	227	35,4	383	32,1
60–69	64	11,6	109	17,0	173	14,5
старше 70	14	2,5	30	4,7	44	3,7
средний возраст	45,7±13,6		50,0±13,0		48,1±13,4	

В целом, группы пациентов по возрастному составу не имели существенных отличий ($t = 0,73$), средний возраст в первой основной группе составил $45,70 \pm 13,58$ лет, в первой контрольной – $50,04 \pm 12,96$ лет.

Вторую группу составили 741 пациент с множественными узловыми образованиями щитовидной железы, из них вторая основная группа – 367 (49,5%) пациентов с узлами до 1 см, вторая контрольная – 374 (50,5%) пациентов с узлами более 1 см (табл. 4).

Таблица 4

Пол пациентов с множественными узлами щитовидной железы

Пол	2-я основная группа, n=367		2-я контрольная группа, n=374		Всего, N=741	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Женщины	355	96,7	355	94,9	710	95,8
Мужчины	12	3,3	19	5,1	31	4,2

Во второй основной группе было 96,7% женщин и 3,3% мужчин, во второй контрольной группе – 94,9% женщин и 5,1% мужчин, распределение по полу в обеих группах практически одинаковое ($t = 0,99$).

Таблица 5

Возраст пациентов с множественными узлами щитовидной железы

Возраст (лет)	2-я основная группа, n=367		2-я контрольная группа, n=374		Всего, N=741	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
моложе 20	3	0,8	2	0,5	5	0,7
20 – 29	22	6,0	11	2,9	33	4,5
30 – 39	53	14,4	29	7,8	82	11,1
40 – 49	91	24,8	75	20,1	166	22,4
50 – 59	120	32,7	142	38,0	262	35,4
60 – 69	57	15,5	76	20,3	133	17,9
старше 70	21	5,7	39	10,4	60	8,1
средний возраст	49,9±10,2		54,0±12,0		52,0±12,5	

В целом, группы пациентов по возрастному составу не имели существенных отличий ($t = 0,97$). Средний возраст во второй основной группе составил $49,94 \pm 10,17$ лет, во второй контрольной группе – $54,0 \pm 11,98$ лет (табл.5).

Третья группа представлена также, как и предыдущая, пациентами с множественными узлами, но в отличие от неё, в одной доле узлы были до 1 см, в другой – более 1 см. В этой группе было 295(95,5%) женщин и 14(4,5%) мужчин, средний возраст составил $52,4 \pm 12,1$ лет.

В третьей группе пациентов в соответствии с целью исследования анализ проведён отдельно по долям щитовидной железы. Доли (309) с узлами размером до 1 см составили третью основную группу, а доли (309) с узлами более 1 см составили третью контрольную группу.

Группы пациентов основной и контрольной групп рандомизированны по полу и возрасту (табл. 6).

Пол и возраст пациентов основной и контрольной групп

Группа	Пациенты	Пол		Средний возраст
		муж.	жен.	
1-я основная	552	35(6,3%)	517(93,7%)	45,7±13,6
1-я контрольная	642	32(5,0%)	610(95,0%)	50,0±13,0
2-я основная	367	12(3,3%)	355(96,7%)	49,9±10,2
2-я контрольная	374	19(5,1%)	355(94,9%)	54,0±12,0
3-я группа	309	14(4,5%)	295(95,5%)	52,4±12,1

Третий этап

С целью оценки эффективности лечения 218 пациентов с непальпируемыми кистозными образованиями щитовидной железы были сформированы 2 группы. Основную группу составили 123 пациента, которым выполнялась эвакуация содержимого кисты под контролем УЗИ, контрольная группа – 95 пациентов, воздержавшихся по тем или иным причинам от предложенного варианта лечения (табл.7).

Таблица 7

Пол пациентов с кистозными образованиями щитовидной железы

Пол	Основная группа, n=123		Контрольная группа, n=95		Всего, N=218	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Женщины	113	91,9	86	90,5	199	91,3
Мужчины	10	8,1	9	9,5	19	8,7

Разница между группами в распределении пациентов по полу была несущественной ($t = 0,45$), в обеих группах преобладали женщины (91,9% – основная группа, 90,5% – контрольная группа, соответственно).

Возраст пациентов составил от 15 до 78 лет, при этом большинство из них было трудоспособного возраста (20 – 59 лет): 98 (79,7%) – основная группа, 78 (82,1%) – контрольная группа (табл. 8).

**Возраст пациентов с кистозными образованиями
щитовидной железы**

Возраст, лет	Основная группа, n=123		Контрольная группа, n=95		Всего, N=218	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
моложе 20	10	8,1	2	2,1	12	5,5
20 – 29	16	13,0	13	13,7	29	13,3
30 – 39	12	9,8	15	15,8	27	12,4
40 – 49	36	29,3	26	27,4	62	28,4
50 – 59	34	27,6	24	25,3	58	26,6
60 – 69	10	8,1	14	14,7	24	11,0
старше 70	5	4,1	1	1,0	6	2,8
средний возраст	44,3±14,8		45,3 ± 13,7		44,7±14,3	

Группы пациентов по возрастному составу не имели существенных отличий ($t=0,51$), средний возраст в основной группе составил $44,3 \pm 14,8$ лет, в контрольной – $45,3 \pm 13,7$ лет.

2.2 Методы исследования

Комплексное обследование больных с узловыми образованиями щитовидной железы начиналось с выяснения жалоб и сбора анамнеза. При сборе анамнеза учитывалось наличие узлового зоба и рака щитовидной железы у родственников, облучение, проживание в условиях йодного дефицита, перемена места жительства, динамика роста узла.

Всем пациентам проводилось физикальное обследование: осмотр и пальпация щитовидной железы. Узловые образования более 1 см, как правило, удавалось пропальпировать. Пальпаторно оценивают консистенцию узла, смещаемость, болезненность, плотность и неоднородность самой железы. В обязательном порядке пальпаторно исследовались лимфатические узлы шеи.

УЗИ щитовидной железы проводилось на ультразвуковых сканерах SSD-630 (Aloka, Япония) с линейными датчиками 7,5 МГц. Ультразвуковое исследование позволяет определить форму и размеры щитовидной железы, выявить узлы в паренхиме органа от 2-3 мм, проводить дифференциальную диагностику кистозных и тканевых образований, диагностировать изменения регионарных лимфатических узлов и смещение структур, окружающих щитовидную железу.

Сканирование органа начинается с поперечного расположения датчика относительно продольной оси. Смещая датчик вдоль средней линии шеи, необходимо добиться такого изображения органа, когда визуализируются обе доли на уровне максимальной толщины перешейка. Следующим этапом является продольное сканирование. На продольных сечениях доли щитовидной железы выглядят в виде веретёнообразных структур, нижний край которых может быть слегка закруглён.

Оценка результатов УЗИ щитовидной железы:

Форма: симметричная, асимметричная.

Расположение: типичное, нетипичное.

Контуры: ровные, неровные, чёткие, нечёткие, прерывистые.

Общий объём щитовидной железы вычисляется при сложении объёмов двух долей (объёмом перешейка пренебрегают). Объём доли вычисляется по формуле эллипсоида: $V = A \times B \times C \times K$, где V – объём доли; A – ширина доли; B – толщина доли; C – длина доли; K – коэффициент эллипсоидности = 0,479.

Оценка внутренней структуры: однородная, мелкозернистая, среднезернистая, крупнозернистая.

Оценка общей эхогенности: нормальная, повышенная, пониженная.

Характер и распространённость дегенеративных изменений.

Оценка тканей, окружающих щитовидную железу.

Оценка подвижности щитовидной железы и зон регионарного лимфооттока.

Пациентам с узловыми образованиями щитовидной железы выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ). Мы проводили ТАБ под контролем УЗИ в продольной плоскости сканирования без насадки на датчик в режиме реального времени одноразовыми шприцами 5 мл с иглой 21 G*1½ (0,8*38 мм).

Преимущества методики:

- 1) Визуализация щитовидной железы, кровеносных сосудов, что является профилактикой возможных осложнений (кровотечения, гематомы);
- 2) Динамический контроль за движением иглы;
- 3) Возможность забора клеточного материала из наиболее подозрительного участка узла;
- 4) Обеспечивает выполнение ТАБ из узлового образования менее 5 мм;

При обнаружении кистозного образования, его содержимое эвакуировали. При наличии пристеночного компонента в кистозной полости, проводили прицельную биопсию его до, - и после аспирации кистозного содержимого. Для цитологического исследования жидкостного содержимого кист проводили эксфолиативное исследование осадка центрифугата их содержимого в режиме работы центрифуги 1500 оборотов в минуту в течение 10 минут. Полученный центрифугат исследовали по стандартной методике: окраска мазков с применением красителей – гематоксилина и эозина с последующим микроскопическим просмотром под 10-40-90-кратным увеличением.

Лабораторные методы исследования.

Оценка функционального состояния щитовидной железы выполняли с помощью следующих показателей: тиреотропного гормона (ТТГ) у 2462 пациентов, свободного тироксина (fT4) – у 1446, свободного трийодтиронина (fT3) – у 246, антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) – у 720 и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) – у 250 (табл.9).

Лабораторные методы исследования

Показатель	Норма	Метод определения
Тиреотропный гормон (ТТГ)	0,4 – 4 мЕ/мл	Твёрдофазный хемилюминисцентный иммунометрический анализ с использованием ферментативной метки на анализаторе Immulite 1000. Фирма-производитель DPC (США)
Свободный тироксин (fT4)	10 – 27 нг/мл	Твёрдофазный, соревновательный, аналоговый хемилюминисцентный иммуноанализ на анализаторе Immulite 1000. Фирма-производитель DPC (США).
Свободный трийодтиронин (fT3)	2,1 – 4,7 пг/мл	Твёрдофазный, соревновательный, аналоговый хемилюминисцентный иммуноанализ на анализаторе Immulite 1000. Фирма-производитель DPC (США) .
Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО)	0 – 50 Е/мл	Твёрдофазный хемилюминисцентный иммунометрический анализ с использованием ферментативной метки на анализаторе Immulite 1000. Фирма-производитель DPC (США)
Антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ)	0 – 100 Е/мл.	Твёрдофазный двухцикловый хемилюминисцентный иммунометрический анализ с использованием ферментативной метки на анализаторе Immulite 1000. Фирма-производитель DPC (США)

Исследования выполнены в отделе лабораторной диагностики Екатеринбургского консультативно-диагностического центра (зав. отделом зам. главного врача по лабораторной диагностике, к.м.н. Е. П. Амон)

Субклинический гипотиреоз устанавливали при обнаружении изолированного повышения уровня ТТГ при нормальном fT4, явный (манифестный) гипотиреоз – при одновременном повышении уровня ТТГ и снижении уровня fT4. Субклиническому тиреотоксикозу соответствовало изолированное снижение уровня ТТГ, явному (манифестному) тиреотоксикозу – снижение уровня ТТГ при одновременном повышении уровня fT4 и (или) fT3.

2.3 Методы статистического анализа

Статистическая обработка материала выполнена на персональном компьютере « Intel Pentium 4» с использованием пакетов прикладных программ: « Microsoft Excel 98» и «Statistica 6.0». Определяли следующие показатели вариационной статистики: среднее арифметическое (M), среднеквадратичное отклонение (σ), стандартную ошибку средней арифметической (m). Данные в тексте и таблицах представлены в виде средних арифметических величин и ошибки ($M \pm m$).

Для оценки значимости различий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, которое оценивали в тесте Шапиро-Уилка (показатель SW), использовали критерий Стьюдента (показатель t) и 95% доверительный интервал для разности средних ($CI\ 95\%$). Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 (хи- квадрат) и двусторонний точечный критерий Фишера (критерий p). Для исследования корреляционных зависимостей между переменными рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Глава 3. ТОНКОИГОЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Целью настоящего раздела работы является сравнительный анализ результатов цитологического исследования материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии узловых образований щитовидной железы под контролем УЗИ и без него.

Для анализа цитологической структуры узловых образований мы использовали стандартный набор заключений (цитологических диагнозов), рекомендуемых американской ассоциацией клинических эндокринологов (ААСЕ), 1996 г. и доработанных в 2006 г.[96, 97] (табл.10) .

Таблица 10

Стандартный набор заключений по ТАБ щитовидной железы,
рекомендуемый ААСЕ, 1996 г.

Категория результата	Цитологическое заключение (диагноз)	Пояснения
А «Неадекватный», неинформативный результат	Коллоид, единичные клетки фолликулярного эпителия.	Не исключает ложноотрицательного результата
Б «Доброкачественный», «негативный» результат	Коллоидный зоб Аутоиммунный тиреоидит Кисты Подострый тиреоидит	Не исключает ложноположительного результата
В «Подозрительный», «промежуточный» результат	Фолликулярная опухоль В-клеточная опухоль Дисплазия клеток (подозрение на рак)	Позволяет предположить злокачественное поражение, но при этом его чёткие диагностические признаки отсутствуют.
Г «Злокачественный», «позитивный» результат	Папиллярная карцинома Медуллярная карцинома Апластическая карцинома Злокачественная лимфома Метастазы рака	Свидетельствует о наличии злокачественной опухоли, показано оперативное лечение.

Цитологические диагнозы разделены на 4 категории: «неадекватный» результат, «доброкачественный» результат, «подозрительный» результат и «злокачественный» результат.

Данный стандартный набор цитологических заключений не противоречит принятым в России цитологическим классификациям опухолей щитовидной железы Т. Н. Каменевой, 1993 г. и И. П. Шабаловой, 2002 г.

Цитологическая классификация опухолей щитовидной железы

(Т. Н. Каменева, 1993 г.)

1.Эпителиальные

А. Доброкачественные

1. Фолликулярная опухоль, вероятно, аденома
2. В- клеточная (из клеток Ашкинази) опухоль, вероятно, аденома

Б. Злокачественные

1. Фолликулярная опухоль, вероятно, рак (высокодифференцированный)
2. В-клеточная опухоль, вероятно, рак (из клеток Ашкенази)
3. Фолликулярный рак (умеренно и низкодифференцированный)
4. Сосочковый рак
5. Медуллярный рак (из С-клеток)

11. Неэпителиальные

1. Злокачественная лимфома

111. Метастатические

Цитологическая классификация поражений щитовидной железы

(И. П. Шабалова, 2002 г.)

Доброкачественные неопухолевые поражения и опухолевидные процессы

Зоб

Зоб, возможно (вероятнее всего), коллоидный

Зоб с регрессивными изменениями

Зоб, возможно (вероятнее всего), паренхиматозный (клеточный)

Зоб, возможно (вероятнее всего), токсический

Зоб с дисплазией эпителия

Тиреоидит

Тиреоидит Хашимото

Тиреоидит гранулематозный

Тиреоидит фиброзный

Доброкачественные опухоли

Аденома

Аденома фолликулярная

Вариант-аденома эозинофильная (онкоцитарная, из клеток Ашкенази)

Злокачественные опухоли

Рак

Фолликулярный рак

Папиллярный рак

Медуллярный рак (из С-клеток)

Анапластический рак

Неэпителиальные опухоли

Злокачественные лимфомы

Редкие опухоли

Вторичные опухоли

Представленные классификации имеют определённые достоинства и недостатки. Цитологические классификации в значительной степени соответствуют гистологическим представлениям о структуре опухолей щитовидной железы и гистологической классификации опухолей этого органа (ВОЗ, 2004). Стандартный набор цитологических заключений, рекомендуемый ААСЕ, объединяет две представленные классификации, удобен для практической работы, так как облегчает принятие решения в отношении конкретного пациента.

Все классификации объединяют трудности интерпретации цитологической картины при фолликулярных, В-клеточных аденомах и раке щитовидной железы. Если цитолог уверен в том, что имеется опухоль, но сомневается в её

доброкачественном характере и не уверен в злокачественном, возможно заключение «фолликулярная опухоль» или «В-клеточная опухоль». Безусловными критериями рака, позволяющими отличить его от аденомы, являются прорастание капсулы и (или) инвазия опухолевых клеток в сосуды, что возможно только при гистологическом исследовании операционного материала.

Для правильной интерпретации данных важно получить достаточное количество материала. Для оценки «доброкачественного» характера поражения узлового образования щитовидной железы большинство цитологов придерживается рекомендаций J. I. Humberger, 1990 [25]:

– если диаметр узла составляет менее 1 см, для заключения о доброкачественном поражении необходимо обнаружить не менее 6 скоплений из 5-10 и более доброкачественных клеток щитовидной железы в одном пунктате, как минимум на двух стёклах;

– если диаметр узла составляет более 1 см, для заключения о доброкачественном процессе необходимо выполнить не менее двух пункций и обнаружить более 6 скоплений из доброкачественных клеток щитовидной железы в каждом из двух пунктатов.

Для установления диагноза рака щитовидной железы необходимо найти в мазках не менее 10 групп клеток с признаками злокачественности.

Информативность исследования во многом определяется опытом специалиста, выполняющего ТАБ.

Причинами неинформативности или малой информативности цитологических исследований являются:

- ✓ склерозированная или кальцинированная капсула узла,
- ✓ анатомические особенности расположения узла,
- ✓ отсутствие клеточного материала в содержимом кистозного образования.

С целью изучения возможности и информативности пункционных биопсий узловых образований щитовидной железы под контролем УЗИ в сравне-

нии с биопсиями, проводимыми без контроля УЗИ, сформированы 2 группы пациентов.

В основную группу включены 2244 пациента, которым ТАБ выполняли под контролем УЗИ, контрольную группу составили 2068 пациентов, которым ТАБ выполняли без УЗИ-контроля. ТАБ узлов щитовидной железы проводил один хирург-эндокринолог.

Распределение пациентов по полу и возрасту в обеих группах было практически одинаковым (табл. 11, 12).

Таблица 11

Пол пациентов основной и контрольной групп

Пол больных	Основная группа, n=2244		Контрольная группа, n=2068		Всего, N=4312	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Женщины	2132	95,0	1952	94,4	4084	94,7
Мужчины	112	5,0	116	5,6	228	5,3

Как в основной, так и контрольной группах пациентов преобладание женщин достаточно убедительно: соответственно 95,0% и 94,4%, разница между группами в распределении по полу оказалась несущественной ($t=0,95$).

В целом, группы пациентов по возрастному составу также не имели существенных отличий ($t=0,85$), средний возраст в исследуемой группе составил $50,0 \pm 13,1$ лет, в контрольной группе – $51,4 \pm 12,9$ лет.

Основную группу составили пациенты как с пальпируемыми 1171(52,2%), так и непальпируемыми 1073 (47,8%) узловыми образованиями щитовидной железы, контрольную группу – 2068 пациентов только с пальпируемыми узлами.

Возраст пациентов основной и контрольной групп

Возраст	Основная группа, n=2244		Контрольная группа, n=2068		Всего, N=4312	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
моложе 20	33	1,5	19	0,9	52	1,2
20 – 29	155	6,9	118	5,7	273	6,3
30 – 39	267	11,9	227	10,9	494	11,5
40 – 49	549	24,5	517	25,0	1066	24,7
50 – 59	744	33,2	670	32,4	1414	32,8
60 – 69	373	16,6	376	18,2	749	17,4
70 и старше	123	5,5	141	6,8	264	6,1
средний возраст	49,98 ± 13,1		51,42±12,9		50,7±13,0	

Цитологическая структура узлового зоба основной и контрольной групп пациентов представлена в табл.13.

Сравнительный анализ полученных цитологических заключений свидетельствует о том, что «неинформативный» результат при ТАБ под контролем УЗИ имел место у 658 (29,3%) пациентов, что достоверно ниже, чем при ТАБ без контроля УЗИ – 898 (43,4%), ($\chi^2=92,17$; $p<0,001$).

Сравнение тем более показательнее, если учесть, что значительно больший процент (43,4%, против 29,3%) «неинформативных» заключений было получено у пациентов с пальпируемыми узлами более 1 см. Если из основной группы исключить 1073 (47,8%) пациента с непальпируемыми узлами, то преимущество ТАБ под контролем УЗИ будет ещё очевиднее. При анализе причин такой высокой «неинформативности» цитологических исследований пальпируемых узловых образований, полученных при ТАБ без контроля УЗИ, установлено, что из 2068 пациентов контрольной группы у 1138 (55,0%) узлы имели участки кистозной дегенерации. При росте образования за счет жидкостного компонента

контроль УЗИ обеспечивает возможность забора клеточного материала. Таким образом, биопсия пальпируемых узловых образований с жидкостным компонентом без контроля УЗИ более, чем в половине случаев обречена на неудачу и пополняет долю «неинформативных» заключений.

Таблица 13

Цитологическая структура узлового зоба основной и контрольной групп пациентов

Категория результата	Цитологический диагноз	Основная группа, n=2244		Контрольная группа, n=2068		Уровень значимости отличий
		абс.	%	абс.	%	
А	Коллоид	658	29,3	898	43,4	$\chi^2=92,17$; $p<0,001$
Б	Коллоидный зоб	707	31,5	666	32,2	$\chi^2=0,24$; $p=0,65$
	Кистозный зоб	367	16,4	161	7,8	$\chi^2=72,75$; $p<0,001$
	АИТ	329	14,7	283	13,7	$\chi^2=0,76$; $p=0,38$
В	Фолликулярная опухоль	52	2,3	2	0,01	$\chi^2=41,14$; $p<0,001$
	В-клеточная опухоль	30	1,3	1	0,05	$\chi^2=23,26$; $p<0,001$
	Подозрение на рак	29	1,3	5	0,24	$\chi^2=13,87$; $p<0,001$
Г	Папиллярный рак	72	3,2	13	0,6	$\chi^2=35,75$; $p<0,001$
«Подозрительный» и «злокачественный» результат		183	8,2	21	1,0	$\chi^2=109,6$; $p<0,001$

Коллоидный зоб выявлен одинаково часто в обеих группах больных (31,5% и 32,2 %, соответственно, $\chi^2=0,24$; $p=0,65$). Между тем, коллоидно-кистозный зоб достоверно чаще диагностируется при ТАБ под УЗИ- контролем (16,4% против 7,8% без контроля УЗИ, $\chi^2=72,75$; $p<0,001$).

Аутоиммунный тиреоидит выявлен одинаково часто как под контролем УЗИ – 14,7%, так и без его контроля – 13,7% ($\chi^2=0,76$; $p=0,38$).

Под контролем УЗИ «злокачественный» и «подозрительный» результат получен у 183 (8,2%) пациентов, без контроля УЗИ - всего у 21(1,0%) ($\chi^2=109,6$; $p<0,001$), в том числе:

- папиллярный рак под контролем УЗИ выявлен у 72 (3,2%) пациентов, без контроля УЗИ – у 13 (0,6%) ($\chi^2=35,75$; $p<0,001$). Причём, у 10 (13,9%) пациентов из 72 папиллярный рак был представлен пристеночным компонентом кистозного образования;

- В-клеточная опухоль под контролем УЗИ выявлена у 30 (1,3%), против 1(0,05%) – без контроля УЗИ ($\chi^2=23,26$; $p<0,001$);

- фолликулярная опухоль выявлена у 52 (2,3%) пациентов под контролем УЗИ и у 2 (0,1%) – без контроля УЗИ ($\chi^2=41,14$; $p<0,001$);

- подозрение на рак щитовидной железы под контролем УЗИ выявлено у 29 (1,3%), без УЗИ контроля – у 5 (0,2%) ($\chi^2=13,87$; $p<0,001$).

Таким образом, мы установили, что ТАБ без контроля УЗИ оправдана только у 1/3 пациентов с пальпируемыми узловыми образованиями, у которых узел имел солидное строение без жидкостных полостей. Но если учесть, что 48% больных с единичными пальпируемыми образованиями имеют другие непальпируемые образования [167, 168], то целесообразность проведения ТАБ без контроля УЗИ уменьшается до 1/6 случаев.

Исходя из этого мы отказались от проведения рутинной ТАБ без контроля УЗИ, так как более, чем в половине случаев это не решает проблемы пациента, не исключает рак, следовательно, не уменьшает количество ненужных оперативных вмешательств.

Причины отказа от ТАБ без контроля УЗИ:

- 1) неинформативность ТАБ без контроля УЗИ составляет 43,4 %;
- 2) процент выявленного рака и подозрения на рак щитовидной железы под контролем УЗИ в 8 раз выше, чем без контроля УЗИ;
- 3) 13,9 % папиллярных карцином проявляются кистозными образованиями;

- 4) кистами представлено 14,5% солитарных узловых образований и 18,5% при многоузловом зобе, и только контроль УЗИ позволяет взять клеточный материал из пристеночного компонента;
- 5) 48% больных с единичными пальпируемыми образованиями имеют другие непальпируемые образования [167, 168];
- 6) 55,0% больших узлов содержат полости кистозной дегенерации.

Внедрение в широкую клиническую практику ТАБ под контролем УЗИ существенно изменило подходы к лечению узлового зоба и снизило его стоимость благодаря значительному уменьшению количества ненужных оперативных вмешательств.

Глава 4. ОСОБЕННОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Узловые образования щитовидной железы представляют собой клиническую манифестацию различных патологических изменений этого органа. Они могут появляться в неизменённой щитовидной железе или на фоне диффузного зоба, могут быть одиночными и множественными. Каждый из узлов при многоузловом зобе может стать клинически значимым по показателям роста, размера и функциональным характеристикам. Основной целью дифференциальной диагностики при узловом зобе является определение характера патологического процесса в щитовидной железе (доброкачественный или злокачественный). При этом клиницисту приходится руководствоваться большей или меньшей степенью вероятности обнаружения рака с учётом возраста и пола пациента, размера, динамики роста узлов и их количества, ультразвуковой картины (расположение, форма, контуры, структура, эхогенность, васкуляризация).

Цель следующего этапа работы – выявление особенностей цитологической структуры непальпируемых узловых образований щитовидной железы с помощью ТАБ под контролем УЗИ. Основой этого раздела исследования является сравнительный анализ цитологической структуры 1171(52,2%) пальпируемых и 1073 (47,8%) непальпируемых узловых образований щитовидной железы. Всем этим пациентам ТАБ щитовидной железы выполнена под контролем УЗИ.

4.1. Анализ цитологической структуры солитарного и многоузлового зоба

Из 2244 пациентов, включённых в исследование, солитарные узловые образования выявлены у 1194 (53,2%), множественные – у 1050 (46,8%). Распределение пациентов по возрасту представлено в табл. 14.

Более 2/3(69,5%) пациентов были в возрасте 30 – 59 лет, в этой возрастной категории статистически значимых отличий между группами не получено. В то же время у молодых людей (до 30 лет) достоверно чаще встретился соли-

тарный зоб, а у лиц старшей возрастной категории (60 лет и старше) — многоузловой зоб (рис. 2).

Таблица 14

Возраст пациентов с солитарным и многоузловым зобом

Возраст, лет	Пациенты с солитарными узлами, n=1194		Пациенты с множественными узлами, n=1050		Уровень значимости отличий
	абс.	%	абс.	%	
моложе 20	27	2,3	6	0,6	$\chi^2=9,88$; $p=0,0017$
20-29	108	9,0	47	4,5	$\chi^2=17,4$; $p<0,005$
30-39	156	13,1	111	10,6	$\chi^2=3,08$; $p=0,079$
40-49	303	25,4	246	23,4	$\chi^2=1,04$; $p=0,31$
50-59	383	32,1	361	34,4	$\chi^2=1,24$; $p=0,27$
60-69	173	14,5	200	19,0	$\chi^2=8,05$; $p=0,0046$
70 и старше	44	3,7	79	7,5	$\chi^2=15,16$; $p<0,005$

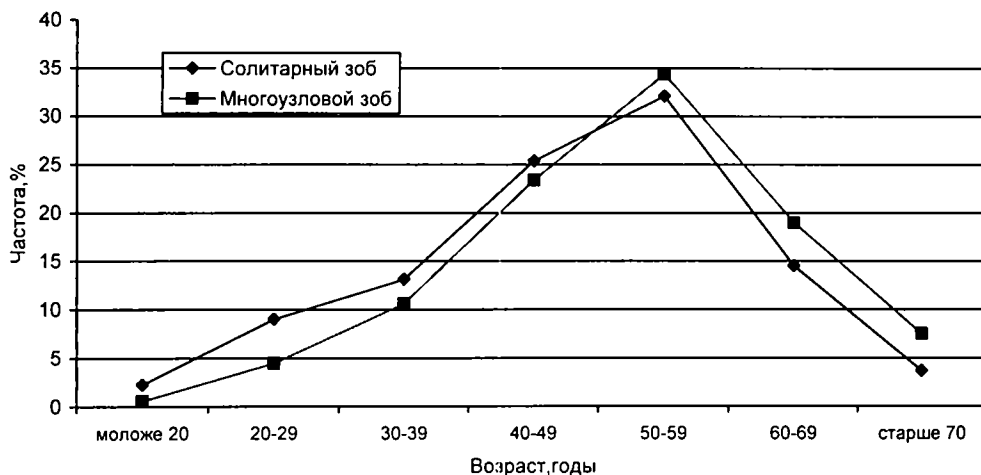


Рис. 2. Частота солитарного и многоузлового зоба в разных возрастных группах

Приступая к статистическому анализу этого фрагмента исследования, мы предполагали большую частоту многоузлового зоба именно у молодых людей, так как их не коснулась йодная профилактика, проводившаяся в нашей стране

до конца 70-х годов прошлого века. Между тем, у этого контингента пациентов была получена обратная закономерность: солитарный зоб обнаружен в 2,5 раза чаще, чем многоузловой (135 и 53, соответственно). У пациентов 60 лет и старше многоузловой зоб выявлен 1,3 раза чаще, чем солитарный (279 и 217, соответственно). Вероятно, эти особенности распределения пациентов с солитарным и многоузловым зобом обусловлены возрастными дистрофическими изменениями, происходящими в щитовидной железе, что согласуется с данными Фадеева В. В. (2005) [88].

Затем мы проанализировали цитологическую структуру одноузлового и многоузлового зоба и установили следующие тенденции (табл. 15).

Таблица 15

Цитологическая структура солитарных и многоузловых образований щитовидной железы

Категория	Цитологические заключения	Пациенты с солитарными узлами, n=1194		Пациенты с множественными узлами, n=1050		Уровень значимости отличий
		абс.	%	абс.	%	
А	Коллоид	351	29,4	307	29,2	$\chi^2 < 0,01$; p=0,97
Б	Коллоидный зоб	400	33,5	307	29,2	$\chi^2 = 4,5$; p=0,034
	Кистозный зоб	173	14,5	194	18,5	$\chi^2 = 6,2$; p=0,013
	АИТ	163	13,7	166	15,8	$\chi^2 = 1,91$; p=0,17
В	Фолликулярная опухоль	30	2,5	22	2,1	$\chi^2 = 0,27$; p=0,61
	В-клеточная опухоль	15	1,3	15	1,4	$\chi^2 = 0,03$; p=0,86
	Подозрение на рак	20	1,7	9	0,9	$\chi^2 = 2,32$; p=0,13
Г	Папиллярный рак	42	3,5	30	2,9	$\chi^2 = 0,59$; p=0,44
«Подозрительный» и «злокачественный» результат		107	9.0	76	7,2	$\chi^2 = 0,75$; p=0,39

Вероятность получения неинформативного цитологического заключения (коллоид, единичные клетки фолликулярного эпителия) одинакова как при одиночных узлах (29,4%), так и при многоузловом зобе (29,2%), ($\chi^2 < 0,01$; $p = 0,97$).

Коллоидный зоб чаще выявляется в солитарных узлах (33,5%, против 29,2%), ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,034$), а коллоидно-кистозный зоб – в множественных (18,5%, против 14,5%), ($\chi^2 = 6,2$; $p = 0,013$).

Статистически значимых отличий в проценте выявления объединённой группы опухолей щитовидной железы (папиллярный рак, В-клеточная опухоль, фолликулярная опухоль) в одиночных узловых образованиях и при многоузловом зобе не получено (9,0% и 7,2%, соответственно), ($\chi^2 = 0,75$; $p = 0,39$).

Если в общей выборке пациентов рак щитовидной железы выявлен одинаково часто как в одиночных узловых образованиях, так и на фоне многоузлового зоба, то при анализе по возрастным категориям установлено, что у молодых людей до 30 лет рак достоверно чаще встретился именно в одиночных узлах (табл. 16, рис. 3).

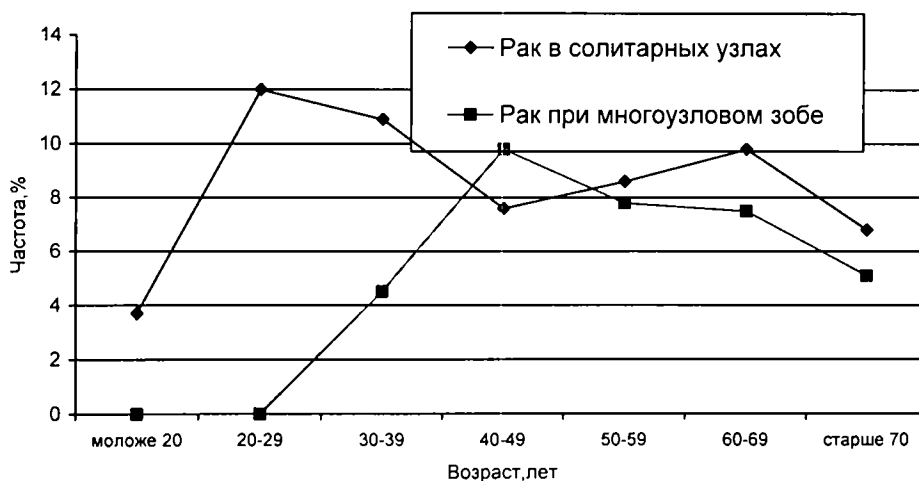


Рис. 3. Частота рака в солитарных узлах и на фоне многоузлового зоба в разных возрастных группах

Среди 135 пациентов моложе 30 лет с одиночными узловыми образованиями рак щитовидной железы был выявлен у 14 (10,4%). Из 53 пациентов та-

кого же возраста, но с множественными узлами, рак щитовидной железы не был обнаружен ни в одном случае.

У пациентов старше 30 лет достоверных отличий в частоте выявления рака в одиночных узловых образованиях и на фоне многоузлового зоба нами не получено.

Таблица 16

Частота рака в солитарных и множественных узлах
в разных возрастных группах

Возраст, лет	Пациенты с солитарными узлами			Пациенты с множественными узлами			Уровень значимости отличий
	Узлы, n=1194	Рак, n=107	%	Узлы, n=1050	Рак, n=76	%	
моложе 20	27	1	3,7	6	0	0	$\chi^2=0,7$; $p=0,4$
20 – 29	108	13	12,0	47	0	0	$\chi^2=4,7$; $p=0,03$
30 – 39	156	17	10,9	111	5	4,5	$\chi^2=2,71$; $p=0,099$
40 – 49	303	23	7,6	246	24	9,8	$\chi^2=0,56$; $p=0,45$
50 – 59	383	33	8,6	361	28	7,8	$\chi^2=0,09$; $p=0,77$
60 – 69	173	17	9,8	200	15	7,5	$\chi^2=0,38$; $p=0,53$
70 и старше	44	3	6,8	79	4	5,1	$\chi^2=0$; $p=0,99$

Предполагается, что рак щитовидной железы может возникать в любом возрасте, но его развитие происходит неодинаково у разных людей: у одних опухоль развивается относительно быстро, тогда как у других она растёт медленно на протяжении всей жизни. Известно, что рак в неизменённой щитовидной железе отличается более выраженным характером опухолевой прогрессии в отличие от опухоли, развивающейся на фоне другой тиреоидной патологии.

Согласно нашим данным, пик выявления рака щитовидной железы приходится на возраст $49,9 \pm 12,6$ лет. Более половины больных – 108 (59,0%) были в

возрасте 40 – 59 лет. Увеличение частоты рака щитовидной железы к 40 – 60 годам, возможно, связано с тем, что медленно растущие опухоли к этому возрасту достигают клинически значимых размеров и достаточно высокой становится частота быстрорастущих опухолей. Возможно, к этому возрасту происходит накопление количества мутаций в клетках, достаточное для инициации опухолевого роста.

Эту гипотезу косвенно подтверждают наши данные: к 40 годам постепенно увеличивается частота рака, выявленная на фоне многоузлового зоба, достигает своего пика частота рака и в солитарных узлах (рис.3). С возрастом пролиферативные процессы в щитовидной железе уменьшаются, мы также отметили тенденцию к уменьшению частоты выявленного рака как на фоне многоузлового зоба, так и в одиночных узлах у пациентов старше 60 лет.

Частота выявленного рака щитовидной железы не отличалась у мужчин и женщин в разных возрастных группах (табл. 17).

Таблица 17

Распределение рака щитовидной железы у мужчин и женщин разного возраста

Возраст, лет	Мужчины			Женщины			Уровень значимости отличий
	Узлы, n=112	Рак, n=14	%	Узлы, n=2132	Рак, n=169	%	
моложе 20	5	0	0	28	1	3,6	$\chi^2=2,55$; $p=0,11$
20 – 29	13	1	7,7	142	12	8,5	$\chi^2=0,29$; $p=0,59$
30 – 39	6	1	16,7	261	21	8,0	$\chi^2=0,02$; $p=0,88$
40 – 49	30	3	10,0	519	44	8,5	$\chi^2=0,0$; $p=0,95$
50 – 59	35	7	20,0	709	54	7,6	$\chi^2=1,17$; $p=0,28$
60 – 69	19	2	10,5	354	30	8,5	$\chi^2=0,0$; $p=0,96$
70 и старше	4	0	0	119	7	5,9	$\chi^2=0,0$; $p=0,96$

Средний возраст мужчин с выявленным раком щитовидной железы составил $49,3 \pm 10,8$, женщин – $49,9 \pm 12,8$.

Уникальность заболеваний щитовидной железы заключается в том, что распространённость, структура, особенности клинических проявлений и прогноз большинства из них зависят от йодной профилактики, проводимой в регионе. Прекратившаяся в конце 70-х годов массовая йодная профилактика в России не затронула людей, которые в настоящее время достигли 30-летнего возраста, но, очевидно, повлияла на людей старшей возрастной группы. В связи с этим весьма актуальным представляется сопоставление данных о структуре узлового зоба и частоты рака щитовидной железы на пике йодной профилактики (1977 - 1978 гг.) и через 25 лет после её прекращения (2004 г.) в одном и том же регионе (рис. 4).

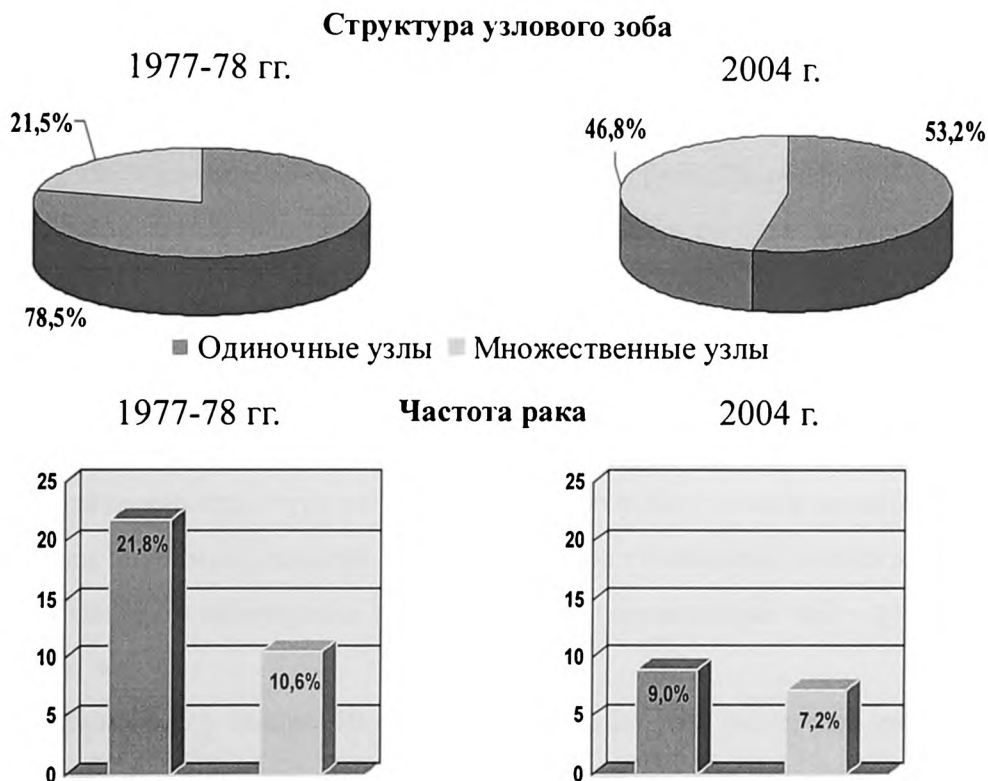


Рис. 4. Сопоставление структуры узлового зоба и рака щитовидной железы на пике йодной профилактики и после её прекращения

Наши данные сопоставлены с результатами гистологического исследования узловых образований щитовидной железы пациентов, оперированных по

поводу одно - и многоузлового нетоксического зоба в отделении эндокринной хирургии ГKB № 40 в 1977 - 1978 гг. (зав. курсом эндокринологии – проф. Ю. М. Михайлов). Среди 573 пациентов одиночные узловые образования были у 450 (78,5%), множественные – у 123 (21,5%). Рак щитовидной железы выявлен у 98 (21,8%) больных с одиночными узловыми образованиями, у 13 (10,6%) – с множественными узлами.

На фоне йодной профилактики рак щитовидной железы выявлялся в 2 раза чаще в одиночных узловых образованиях (21,8%), чем на фоне многоузлового зоба (10,6%) ($\chi^2=7,07$; $p=0,0078$).

Сопоставляя результаты нашего исследования и данные, представленные выше, можно отметить, что при отсутствии йодной профилактики увеличивается доля пациентов с многоузловым зобом с 21,5% до 46,8%. При этом рак щитовидной железы выявлен одинаково часто как в одиночных узловых образованиях (9,0%), так и на фоне многоузлового зоба (7,2%), ($\chi^2=0,75$; $p=0,39$).

Представленные данные позволяют сделать следующее заключение по разделу:

- ✓ среди пациентов с солитарными и множественными узлами максимально высокой (69,5%) оказалась средняя возрастная группа (30 – 59 лет), что убедительно свидетельствует о социальной значимости проблемы;
- ✓ цитологическая структура солитарного и многоузлового зоба не имеет статистически значимых отличий за небольшим исключением (коллоидный зоб чаще выявлен в солитарных узлах, а коллоидно-кистозный зоб – при многоузловом зобе);
- ✓ солитарный зоб у лиц до 30 лет обнаружен в 2,5 раза чаще, чем многоузловой; у лиц 60 лет и старше частота многоузлового зоба оказалась в 1,3 раза выше, чем одноузлового;
- ✓ пик выявления рака щитовидной железы, согласно нашим данным, пришелся на возраст $49,9 \pm 12,6$ лет;

- ✓ среди пациентов до 30 лет рак щитовидной железы в одиночных узлах выявлен в 12 раз чаще, чем на фоне многоузлового зоба, у пациентов старше 30 лет статистически значимых отличий выявления рака в солитарных узлах и на фоне многоузлового зоба не получено.

4.2. Зависимость результатов цитологических исследований от размера узловых образований щитовидной железы

Для выяснения зависимости цитологических заключений от размера узловых образований щитовидной железы была взята группа пациентов с одиночными узлами, всем им ТАБ выполнена под контролем УЗИ.

Из 1194 пациентов с одиночными узловыми образованиями, у 7 (0,6%) они имели диаметр до 5 мм, у 545 (45,6%) – от 5 до 9 мм, у 409 (34,3 %) – от 10 до 14 мм, у 182 (15,2%) – от 15 до 19 мм, у 51(6,1%) – от 20 до 24 мм, у 21 (1,8%) – от 25 до 29 мм и у 18 (1,5%) – 30 мм и более. Распределение пациентов с одиночными узловыми образованиями в зависимости от его размера представлено на гистограмме (рис. 5).

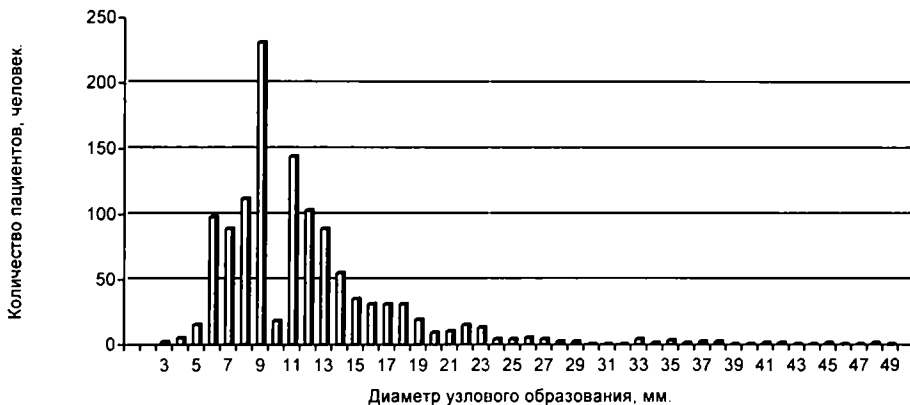


Рис.5. Распределение пациентов в зависимости от размера узлового образования

Таким образом, среди пациентов с одиночными узловыми образованиями у 1143 (95,7%) размер его не превышал 20 мм, из них у 552 (48,3%) диаметр узла был не более 10 мм, узел пальпаторно не определялся. Непальпируемые узлы составили 46,2 % от всех пациентов с одиночными узловыми образованиями.

Цитологическая структура солитарных узлов представлена в табл. 15. Для сопоставления цитологической структуры узлового зоба с его размером, была выполнена оценка вероятности выявления той или иной формы зоба в зависимости от размера узлового образования, расчет которой представлен в приложении 1.

Как выяснилось, вероятность получения «неинформативного» цитологического заключения (коллоид, единичные клетки тиреоидного эпителия) уменьшается с увеличением узлового образования ($r_s = -0,535$; $p = 0,0006$) (рис. 6).

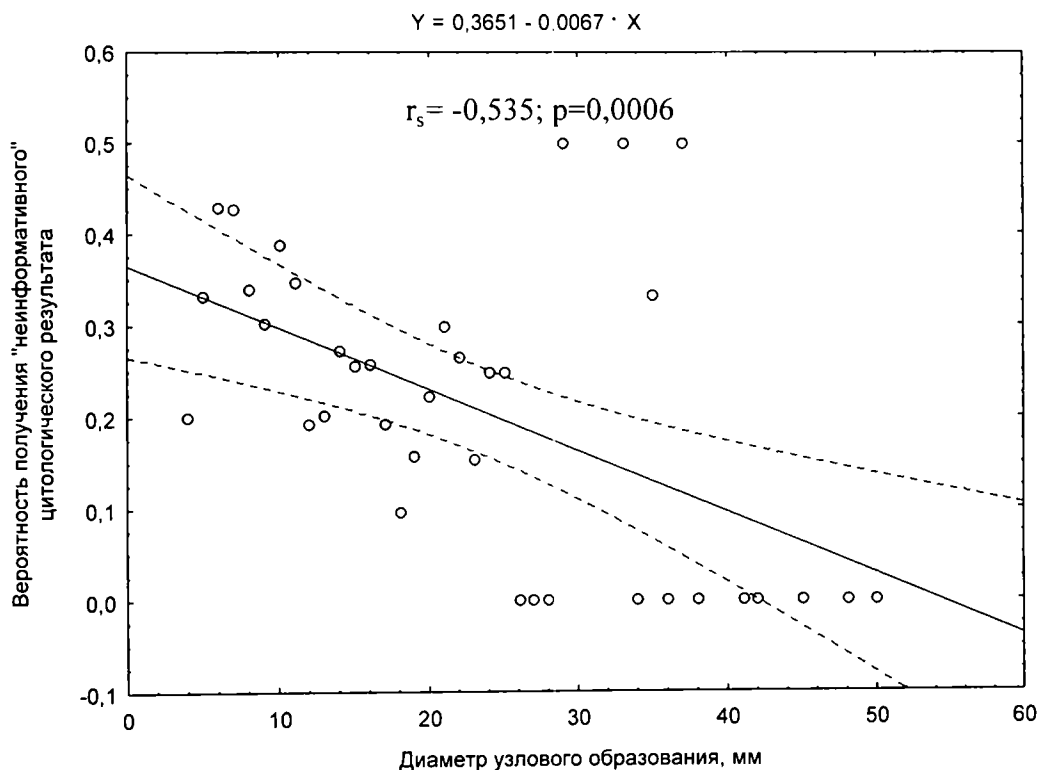


Рис 6. Вероятность получения «неинформативного» цитологического заключения в зависимости от размера узлового образования.

В случаях «неинформативного» цитологического заключения биопсию узла повторяли за исключением коллоидных тонкостенных кист размером до 5 мм.

Противоположная закономерность обнаружена при оценке вероятности выявления коллоидного зоба в одиночных узловых образованиях щитовидной железы, которая достоверно возрастает с увеличением размера узла ($r_s=0,38$; $p=0,03$) (рис. 7).

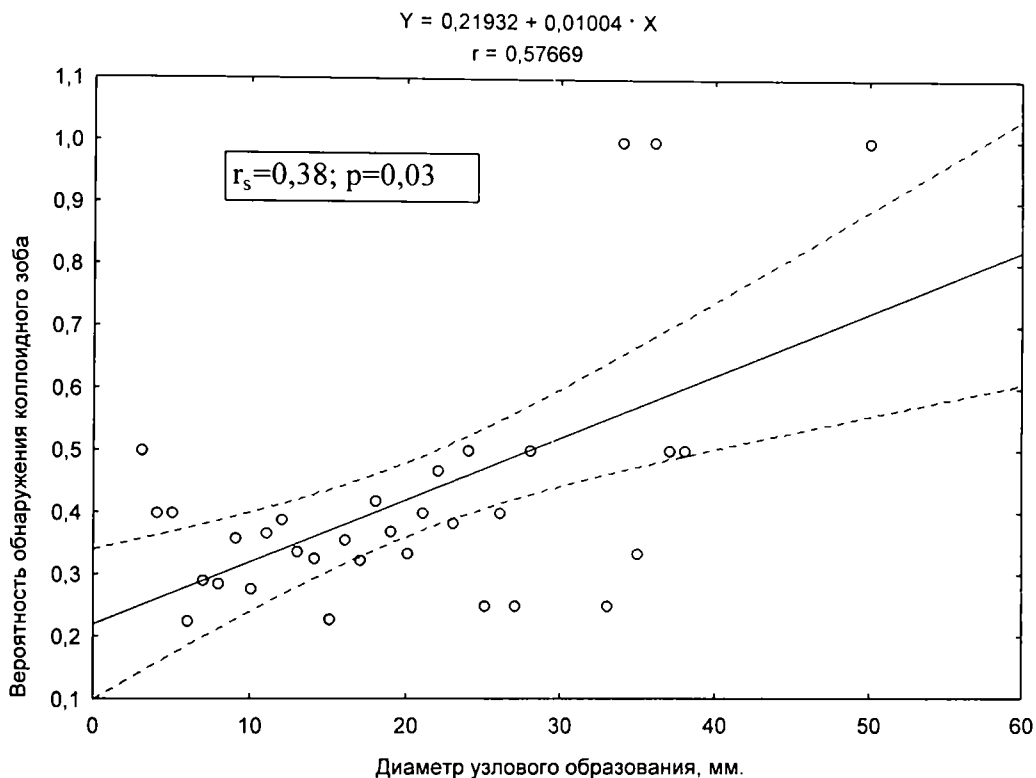


Рис. 7. Вероятность обнаружения коллоидного зоба в зависимости от размера узлового образования

С одной стороны, это связано с хорошими техническими возможностями для ТАБ (если узел без жидкостного компонента), а с другой – возможно, с большей пролиферативной активностью клеток, что обеспечивает рост узла.

Аналогичную тенденцию имеет вероятность выявления коллоидно-кистозного зоба, которая также достоверно повышается с увеличением размера узла ($r_s=0,7$; $p=0,00005$), но при коллоидно-кистозном зобе эта зависимость выражена сильнее, чем при коллоидном зобе, что ещё раз доказывает, что узловые образования достигают больших размеров в основном за счёт жидкостного

компонента, и только УЗИ-контроль позволяет выполнить необходимый для цитологического исследования забор клеточного материала (рис. 8).

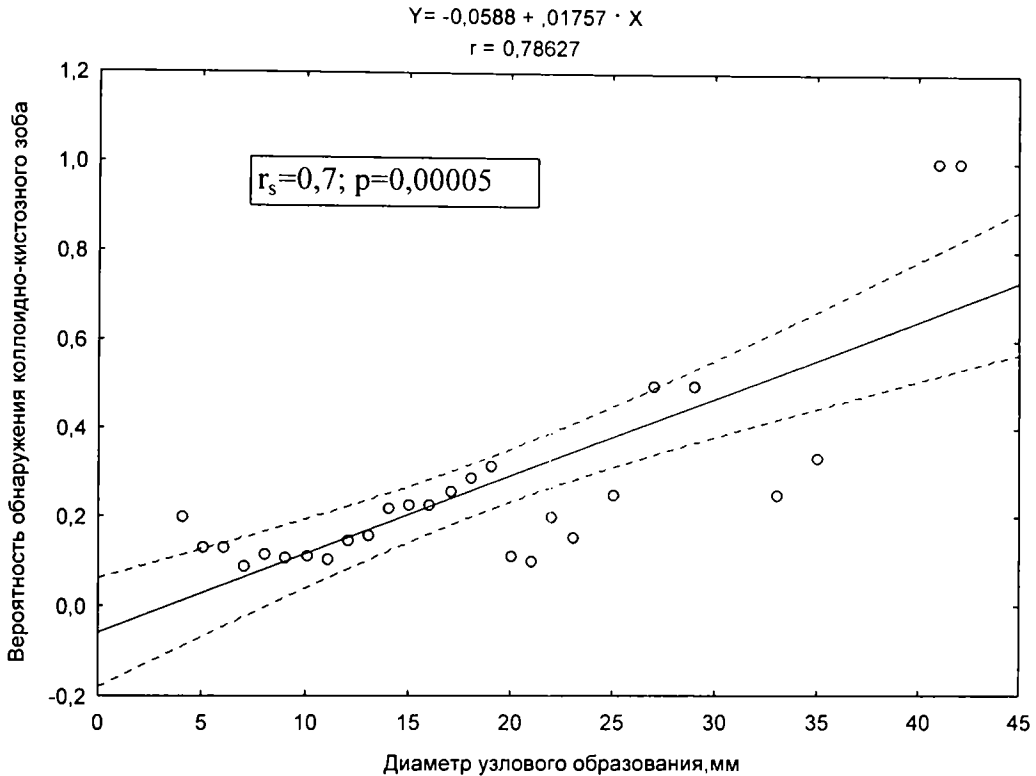


Рис. 8. Вероятность обнаружения коллоидно-кистозного зоба в зависимости от размера узлового образования.

При ТАБ одиночных очаговых образований, выявленных при УЗИ, в 13,7% было получено цитологическое заключение – аутоиммунный тиреоидит. С одной стороны, «ложное» узлообразование при АИТ обусловлено очаговой лимфоидной инфильтрацией и склеротическими изменениями ткани щитовидной железы, с другой стороны, папиллярный рак может иметь подобную УЗИ-картину.

Анализ вероятности обнаружения аутоиммунного тиреоидита при ТАБ у больных с одиночными узловыми образованиями различных размеров статистически значимой зависимости не показал ($r_s = -0.9; p = 0.69$) (рис. 9).

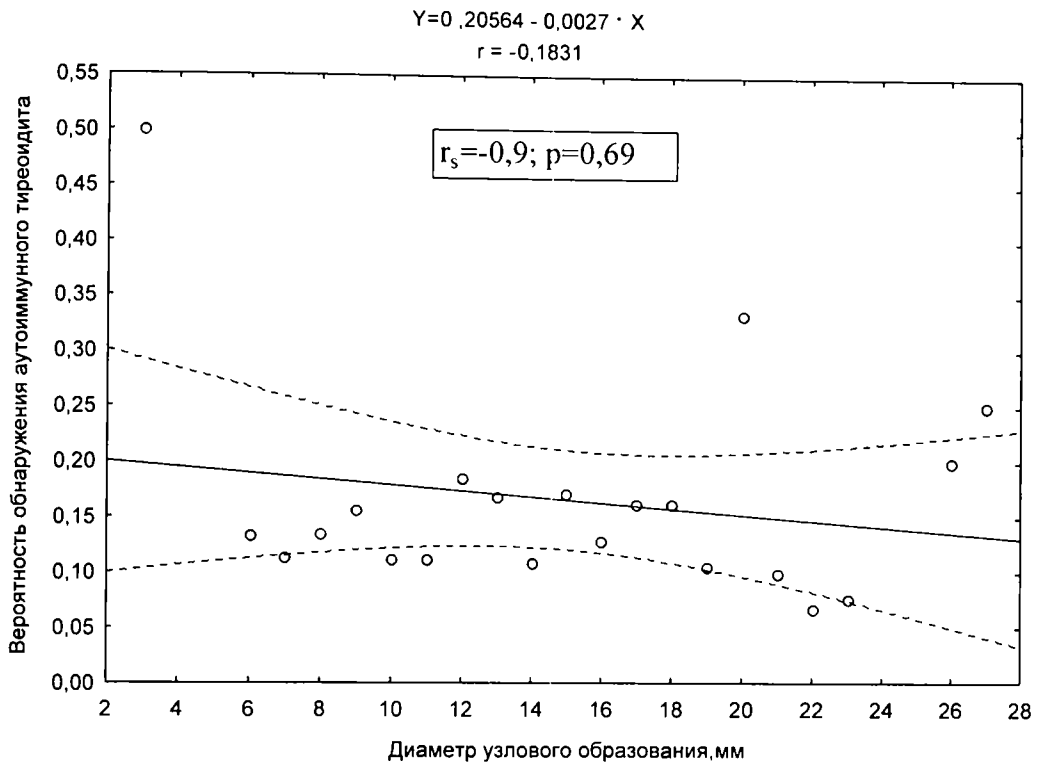


Рис. 9. Вероятность обнаружения аутоиммунного тиреоидита в зависимости от размера узлового образования

Из 1194 пациентов с одиночными узловыми образованиями щитовидной железы «злокачественный» и «подозрительный» результаты получены у 107(9,0%) при этом: 42(39,3%) – папиллярный рак, 30 (28,0%) – фолликулярная опухоль, 15 (14,0%) – В-клеточная опухоль, 20(18,7%) – дисплазия клеток фолликулярного эпителия (подозрение на рак).

Нами установлена положительная зависимость вероятности обнаружения объединённой группы опухолей (рак + фолликулярная опухоль + в-клеточная опухоль + подозрение на рак) от размера узлового образования ($r_s = 0,51$; $p = 0,009$) (рис 10). Большей частью эта зависимость определяется фолликулярными и В-клеточными опухолями, доля которых в объединённой группе опухолей составила 42,0 %.

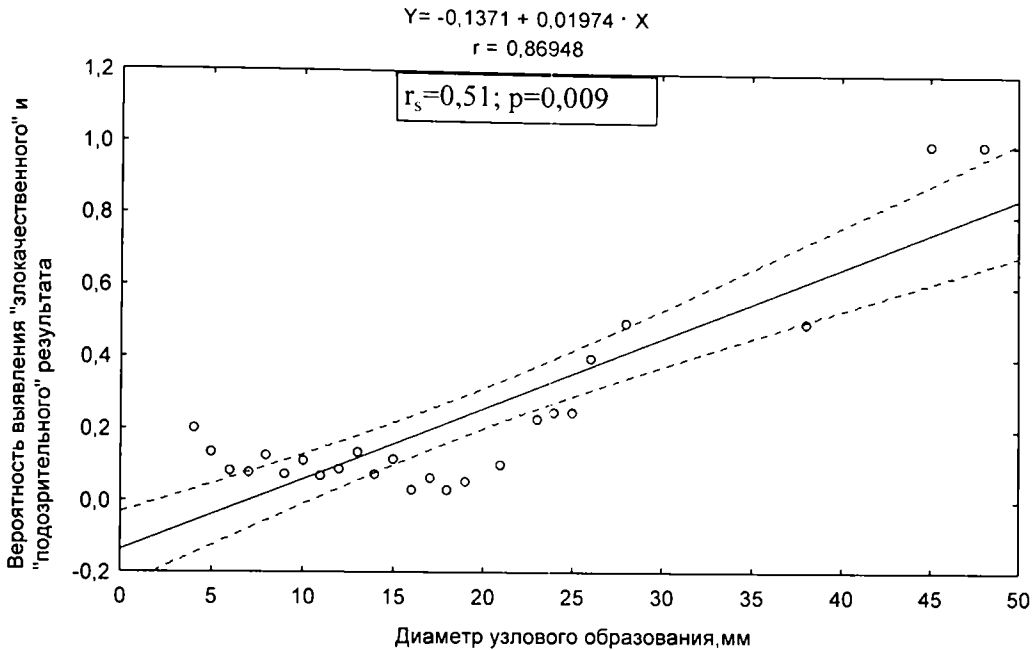


Рис 10. Вероятность выявления «злокачественного» и «подозрительного» результата в зависимости от размера узлового образования

Из 42 больных с папиллярным раком щитовидной железы у 27 (64,3%) размер опухоли не превышал 1 см. Вероятность выявления папиллярного рака щитовидной железы достоверно уменьшается с увеличением размера узла ($r_s = -0,57$; $p = 0,039$) (рис. 11).

Такая закономерность может быть связана, по крайней мере, с двумя причинами. С одной стороны, любая карцинома, вне зависимости от потенциала злокачественности, проходит стадию микроопухоли. У пациентов с непальпируемыми узловыми образованиями имеется возможность диагностировать как «скрытый» рак, большая часть которого представлена папиллярными карциномами, так и агрессивные карциномы на ранних стадиях развития. С другой стороны, папиллярный рак обладает инфильтративным ростом, в связи с чем пациенты обращаются с жалобами, не дожидаясь роста опухоли до больших размеров.

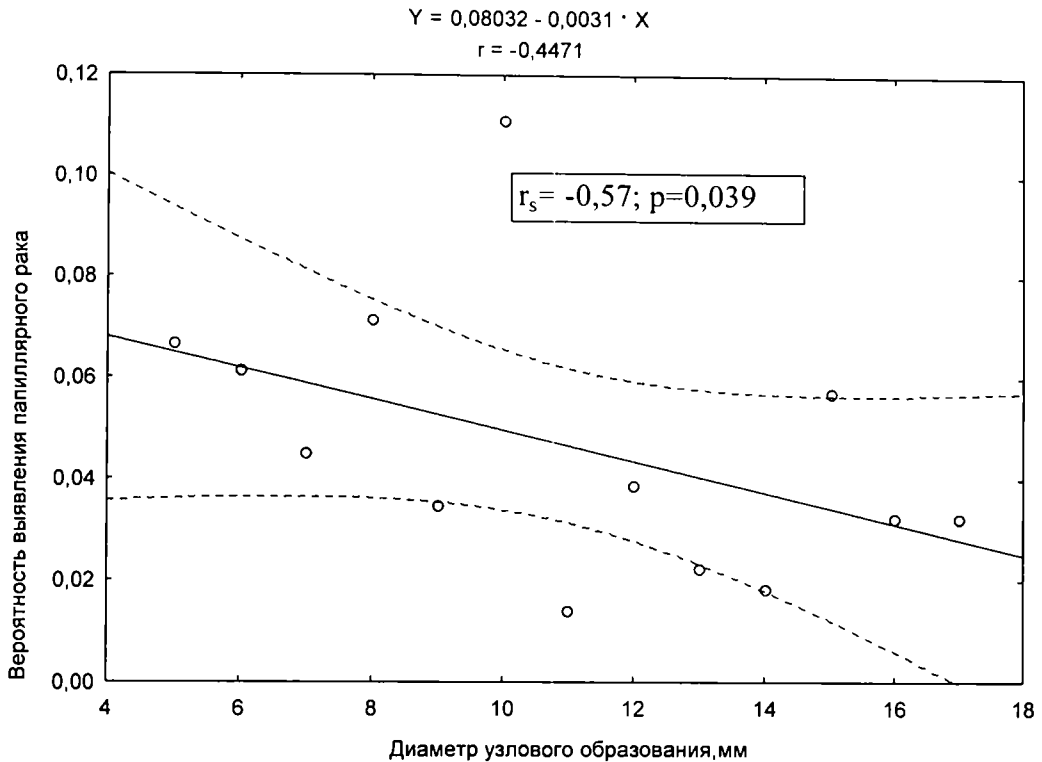


Рис. 11. Вероятность обнаружения папиллярного рака в зависимости от размера узлового образования

Кроме того, цитологическая диагностика папиллярного рака не вызывает трудностей в отличие от фолликулярного. Исключение составляют случаи когда папиллярный рак представлен кистой или пристеночным компонентом её стенки. У этой категории больных диагностика крайне затруднена, и только УЗИ-контроль позволяет взять клеточный материал из стенки кисты до- и после аспирации её содержимого.

Фолликулярная опухоль диагностирована у 30 больных, что составило 28,0% от объединённой группы опухолей, у 12 (40%) из них размер опухоли не превышал 1 см. Нами установлена положительная зависимость вероятности выявления фолликулярной опухоли от размера узлового образования щитовидной железы ($r_s = 0,55; p=0,028$) (рис. 12).

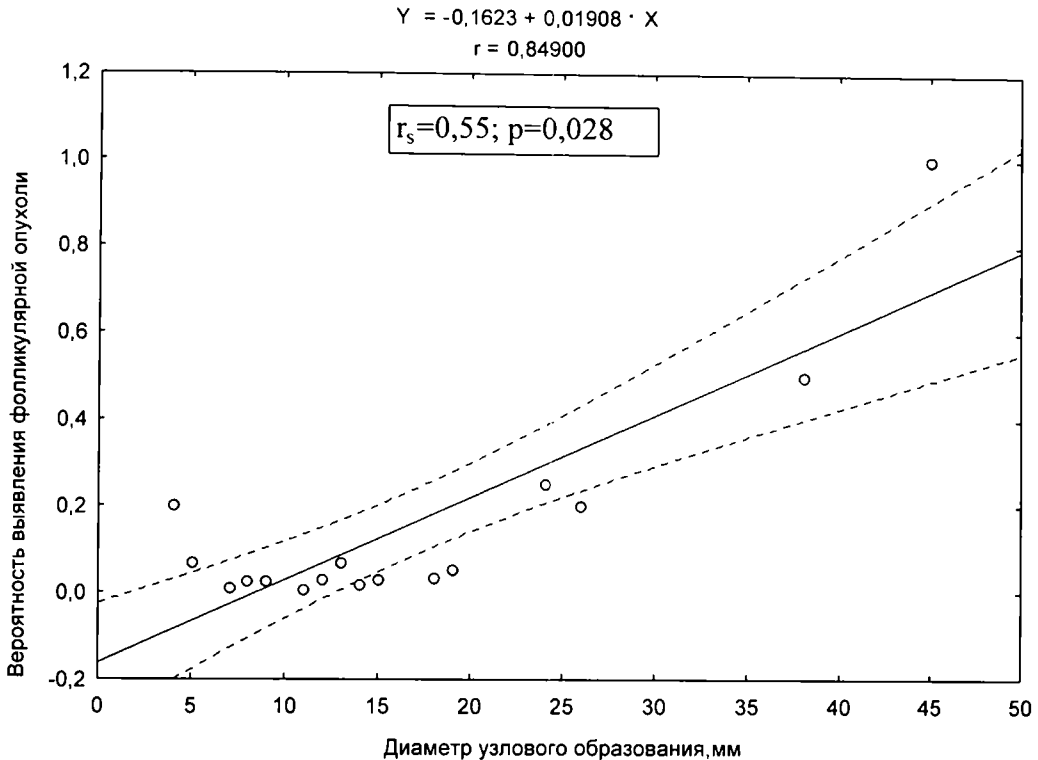


Рис 12. Вероятность обнаружения фолликулярной опухоли в зависимости от размера узлового образования.

Эта группа включает в себя пациентов с коллоидным пролиферирующим зобом, фолликулярной аденомой и фолликулярным раком. У пациентов с коллоидным пролиферирующим зобом и фолликулярной аденомой, возможно, это связано с тем, что чем больше узел, тем он дольше существует, тем активнее в нём протекают гиперпластические процессы, следовательно, из такого узла с большей вероятностью может быть получен изменённый клеточный материал. У пациентов с фолликулярным раком эта закономерность, возможно, связана с тем, что опухоль приобретает свой потенциал злокачественности на определённом рубеже деления клеток, или он увеличивается при каждом последующем делении. Кроме того, видимо, нужно учитывать и трудности цитологической диагностики фолликулярных опухолей, которые в большей степени выражены при небольшом размере образования.

В-клеточная опухоль выявлена у 15 (14,0 %) больных, при этом только у 2 (13,3%) её размер не превышал 1 см. Установлено, что вероятность выявления В-клеточной опухоли возрастает с увеличением размеров узла ($r_s = 0,65$; $p = 0,08$) (рис. 13).

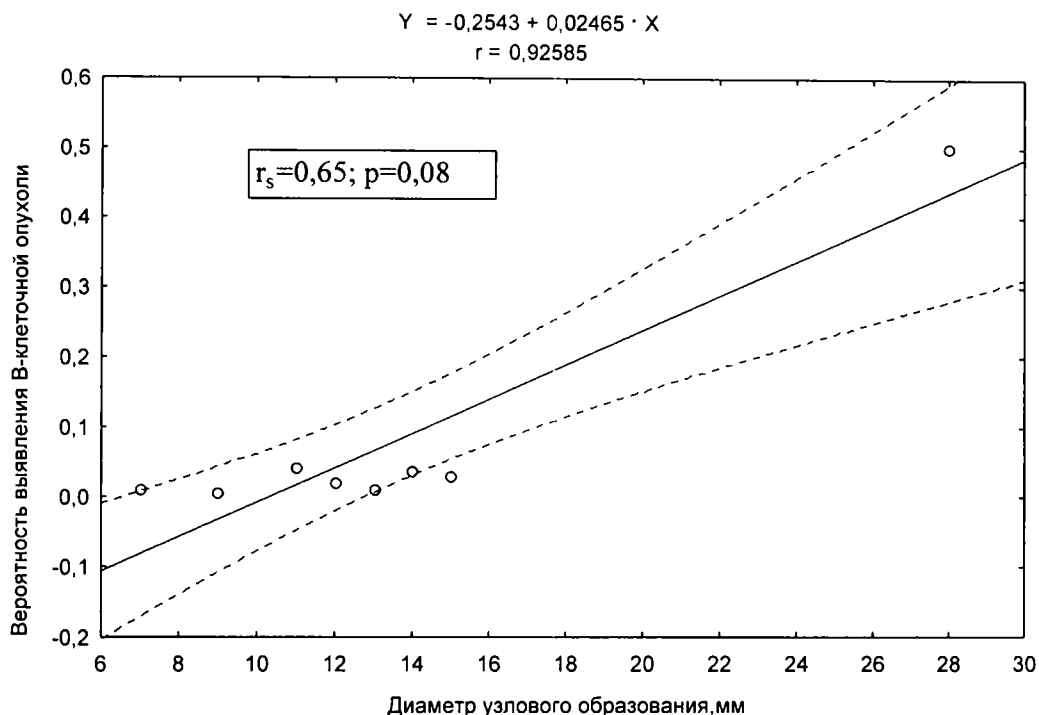


Рис 13. Вероятность обнаружения В - клеточной опухоли в зависимости от размера узлового образования

Данная закономерность объясняется, как и при фолликулярных опухолях, активностью гиперпластических процессов в больших, длительно существующих узлах.

Дисплазия клеток фолликулярного эпителия различной степени выраженности (подозрение на рак) определена у 20 пациентов, что составило 18,7% от всех выявленных опухолей, у 8 (40,0 %) размер образования не превышал 1 см. Обнаружена сильная положительная зависимость вероятности обнаружения дисплазии клеток фолликулярного эпителия от размера узлового образования ($r_s = 0,85$; $p = 0,0004$) (рис. 14).

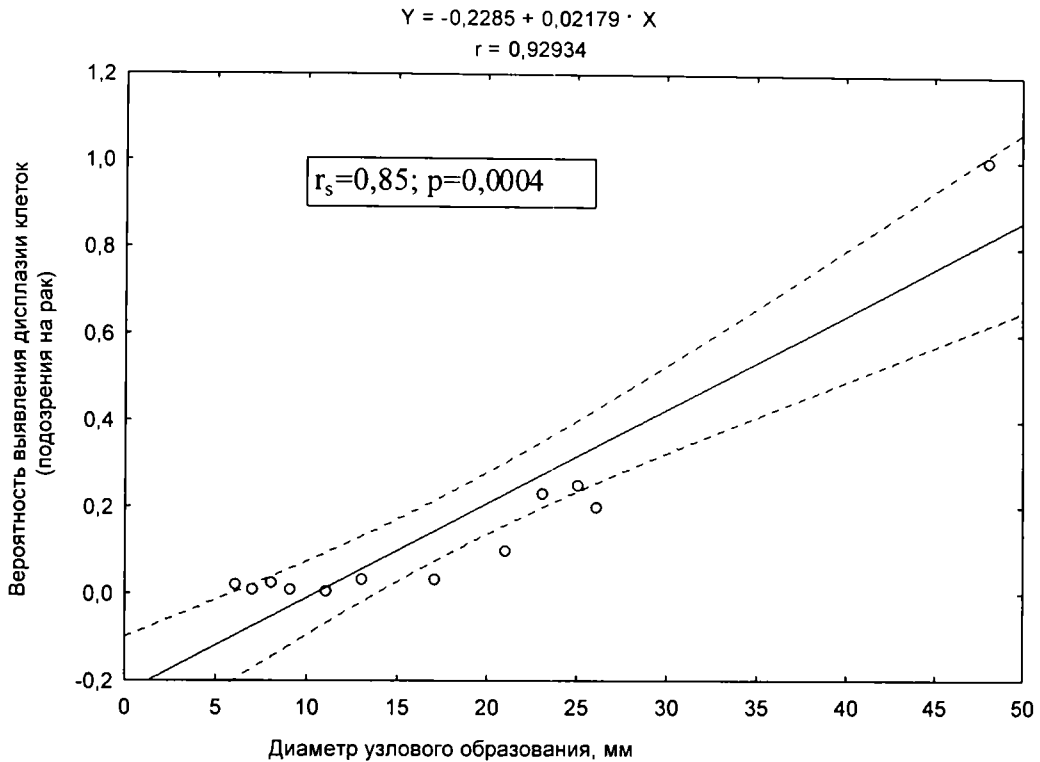


Рис14. Вероятность выявления дисплазии клеток фолликулярного эпителия (подозрение на рак) в зависимости от размера узлового образования

Из 20 пациентов этой группы было оперировано 14, рак щитовидной железы при гистологическом исследовании подтвердился у 7, из них у 4 – фолликулярный рак, у 3 – папиллярный рак.

Таким образом, при одиночных узловых образованиях вероятность выявления коллоидного зоба, фолликулярной опухоли, В-клеточной опухоли возрастает с увеличением узла.

В то же время, папиллярный рак чаще выявляется в непальпируемых узловых образованиях размером до 1 см, вероятность его выявления уменьшается с увеличением размера узла ($r_s = -0,57$; $p = 0,039$). Следовательно, у пациентов с непальпируемыми узловыми образованиями диагностический поиск в большей степени должен быть направлен на выявление папиллярного рака.

4.3. Сравнительный анализ цитологической структуры пальпируемых и непальпируемых узловых образований щитовидной железы

На этом этапе исследования выполнен сравнительный анализ цитологической структуры различных по размеру пальпируемых 1171(52,2%) и непальпируемых 1073 (47,8%) узловых образований щитовидной железы при солитарном и многоузловом зобе.

Целесообразность этого анализа обусловлена далеко неоднозначным подходом к определению показаний к ТАБ узловых образований размером до 1 см. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению узлового зоба (2004 г.), показаниями для проведения ТАБ в рамках диагностики узлового зоба являются узловые образования щитовидной железы, равные или превышающие в диаметре 1 см (выявленные при пальпации и (или) УЗИ). Проведение ТАБ при случайно выявленных образованиях меньшего размера целесообразно только при подозрении на злокачественную опухоль щитовидной железы по данным УЗИ при условии технической возможности выполнить пункцию под контролем УЗИ. В рекомендациях американской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба (2006 г.), показания к ТАБ несколько расширены, цитологическое исследование показано независимо от размера узлового образования в следующих случаях:

- у пациентов с облучением шеи в анамнезе;
- при медулярном раке у родственников;
- если при УЗИ получены данные, позволяющие заподозрить экстракапсулярный рост или метастатический процесс в шейных лимфоузлах.

Для изучения вопроса о целесообразности выполнения ТАБ у пациентов с образованиями до 1 см, мы провели сравнительный анализ цитологических заключений узловых образований до 1 см и более 1 см при одно - и многоузловом зобе. Всем пациентам ТАБ выполняли под контролем УЗИ.

Первую основную группу составили 552 пациента с одиночными узловыми образованиями до 1 см, первую контрольную группу – 642 пациента с одиночными узлами большего размера (табл. 18).

Таблица 18

Цитологическая структура солитарных узлов до 1 см и более 1 см

Категория	Цитологические заключения	1-я основная группа, n=552		1-я контрольная группа, n=642		Уровень значимости отличий
		абс.	%	абс.	%	
А	Коллоид	194	35,1	157	24,5	$\chi^2=15,8$; $p=0,0001$
Б	Коллоидный зоб	172	31,2	228	35,5	$\chi^2=2,3$; $p=0,13$
	Кистозный зоб	62	11,2	111	17,3	$\chi^2=8,31$; $p=0,004$
	АИТ	75	13,6	88	13,7	$\chi^2=0$; $p=0,98$
В	Фолликулярная опухоль	12	2,2	18	2,8	$\chi^2=0,26$; $p=0,61$
	В-клеточная опухоль	2	0,4	13	2,0	$\chi^2=5,34$; $p=0,021$
	Подозрение на рак	8	1,4	12	1,9	$\chi^2=0,11$; $p=0,74$
Г	Папиллярный рак	27	4,9	15	2,3	$\chi^2=4,98$; $p=0,026$
«Подозрительный» и «злокачественный» результат		49	8,9	58	9,0	$\chi^2=0$; $p=0,99$

При сравнительном анализе цитологической структуры солитарного зоба в обеих группах больных получены следующие результаты:

«Неинформативные» заключения (коллоид, клетки фолликулярного эпителия) в 1-й основной группе достоверно выше, чем в 1-й контрольной группе (35,1% и 24,5%, соответственно). Это обусловлено тем, что в небольшом образовании, содержащем только коллоид, достаточного для цитологического исследования клеточного материала получить невозможно. Цитологическое заключение (коллоид, единичные клетки фолликулярного эпителия) при таких

мелких кистозных образованиях мы считаем «условно информативным», так как оно доказывает отсутствие рака щитовидной железы. Аналогичное цитологическое заключение при пальпируемых узловых образованиях мы относим к категории «неинформативных» и пункционную биопсию узла повторяем.

Коллоидно-кистозный зоб был выявлен чаще в пальпируемых узлах по сравнению с непальпируемыми (17,3% и 11,2%, соответственно, $\chi^2=8,31$; $p=0,004$). Объясняется это тем, что часть узлов увеличивается за счёт жидкостного компонента или в процессе роста узла появляется полость кистозной дегенерации.

Цитологическая картина коллоидного зоба и аутоиммунного тиреоидита в обеих группах больных не имела статистически значимых отличий.

«Злокачественный» и «подозрительный» результат получен у 8,9% пациентов 1-й основной группы, в 1-й контрольной группе – у 9,0%. Достоверных отличий в выявлении объединённой группы опухолей не получено ($\chi^2=0$; $p=0,99$), хотя при анализе отдельных видов опухолей отличия есть:

- папиллярный рак достоверно чаще был выявлен в узловых образованиях до 1 см (27 больных, 4,9%), чем в узлах большего размера (15 больных, 2,3%) ($\chi^2=4,98$; $p=0,026$).
- фолликулярная опухоль незначительно чаще выявлена в образованиях большего размера (18 больных, 2,8%), чем в узлах до 1 см (12 больных, 2,2%) ($\chi^2=0,26$; $p=0,61$).
- В-клеточная опухоль достоверно чаще определяется в узловых образованиях более 1 см (13 больных, 2,0%), по сравнению с узлами меньшего размера (2 больных, 0,4%) ($\chi^2=5,34$; $p=0,021$).

Следующая группа представлена пациентами с множественными узлами: 2-я основная – узлы до 1 см (367), 2-я контрольная – узлы более 1 см (374) (табл. 19).

Цитологическая структура многоузлового зоба размером до 1 см и более 1 см

Категория	Цитологическая структура зоба	2-я основная, n=367		2-я контрольная, n=374		Уровень значимости отличий
		абс.	%	абс.	%	
А	Коллоид	141	38,4	63	16,8	$\chi^2=15,8$; $p=0,0012$
Б	Коллоидный зоб	97	26,4	128	34,2	$\chi^2=4,96$; $p=0,026$
	Кистозный зоб	48	13,1	84	22,5	$\chi^2=10,5$; $p=0,004$
	АИТ	60	16,3	72	19,3	$\chi^2=0,88$; $p=0,35$
В	Фолликулярная опухоль	6	1,6	10	2,7	$\chi^2=0,52$; $p=0,47$
	В-клеточная опухоль	3	0,8	6	1,6	$\chi^2=0,41$; $p=0,52$
	Подозрение на рак	2	0,5	1	0,3	$\chi^2=0,00$; $p=0,987$
Г	Папиллярный рак	10	2,7	10	2,7	$\chi^2=0,03$; $p=0,854$
«Подозрительный» и «злокачественный» результат		21	5,7	28	7,5	$\chi^2=0,67$; $p=0,413$

Неинформативный результат (коллоид, единичные клетки фолликулярного эпителия) в большем проценте случаев получен у пациентов с множественными узлами до 1 см по сравнению с узлами более 1 см (38,4% и 16,8%, соответственно, $\chi^2=15,8$; $p=0,0012$), что соответствует результатам анализа цитологической структуры солитарного зоба.

Коллоидный зоб достоверно чаще наблюдался в множественных узлах более 1 см в сравнении с узлами до 1 см (34,2% и 26,4%, соответственно, $\chi^2=4,96$; $p=0,026$).

Аналогичную закономерность имеет и частота коллоидно-кистозного зоба: при множественных узловых образованиях более 1 см он выявлен у 22,5% пациентов, в то время как в узлах до 1 см – лишь у 13,1% ($\chi^2=10,5$; $p=0,004$).

Это логично, так как в образованиях большего размера пролиферативные процессы идут активнее, следовательно, из таких узлов с большей вероятностью может быть получен аденоматозно-изменённый материал.

Статистически значимых отличий частоты выявления объединённой группы опухолей («подозрительный» и «злокачественный» результат) между группами не получено (2-я основная группа – 5,7%, 2-я контрольная группа – 7,5%, $\chi^2=0,67$; $p=0,413$). При анализе по отдельным видам опухолей статистически значимых отличий между группами также не выявлено.

Важно отметить, что у всех больных 2-й основной группы опухоли были выявлены только в одной доле, в то время как, во 2-й контрольной группе у 5 (17,9%) из 28 пациентов опухоль обнаружена сразу в обеих долях.

Третью группу исследования составили 309 пациентов с многоузловым зобом в обеих долях, у которых размер узлового образования в одной доле менее 1 см, а в другой – более 1 см (табл. 20).

При анализе результатов цитологических исследований узловых образований до 1 см и более 1 см у одних и тех же больных выявлены следующие закономерности.

«Неинформативное» заключение (коллоид, клетки фолликулярного эпителия) в узловых образованиях до 1 см достоверно чаще (46,9%), в сравнении с узлами более 1 см (24,9%) ($\chi^2=43,9$; $p=0,0001$).

Коллоидно-кистозный зоб практически в 2 раза чаще диагностируется в узловых образованиях размером более 1 см (26,5%), чем в узлах до 1 см (13,9%) ($\chi^2=14,5$; $p=0,0001$). Это вполне логично, так как большинство узлов увеличивается за счёт жидкостного компонента или в процессе роста узла появляется полость кистозной дегенерации.

«Злокачественный» и «подозрительный» результат в узловых образованиях до 1 см выявлен у 5,2%, в узлах большего размера – у 5,8%. Достоверных отличий в выявлении объединённой группы опухолей не получено ($\chi^2=0,03$;

$p=0,86$). Это ещё раз доказывает необходимость обследования не только клинически значимых пальпируемых узлов, но и непальпируемых.

Таблица 20

Цитологическая структура многоузлового зоба
(размер узла в одной доле до 1 см, в другой более 1 см)

Категория	Цитологическое заключение	Группа с узлами до 1 см, $n=309$		Группа с узлами более 1 см, $n=309$		Уровень значимости отличий
		абс.	%	абс.	%	
А	Коллоид	145	46,9	77	24,9	$\chi^2=43,9$; $p=0,0001$
Б	Коллоидный зоб	74	23,9	94	30,4	$\chi^2=2,9$; $p=0,86$
	Кистозный зоб	43	13,9	82	26,5	$\chi^2=14,5$; $p=0,0001$
	АИТ	31	10,0	38	12,3	$\chi^2=0,59$; $p=0,44$
В	Фолликулярная опухоль	5	1,6	4	1,3	$\chi^2=0,52$; $p=0,47$
	В-клеточная опухоль	2	0,6	5	1,6	$\chi^2=0,58$; $p=0,45$
	Подозрение на рак	3	1,0	3	1,0	$\chi^2=0$; $p=1$
Г	Папиллярный рак	6	1,9	6	1,9	$\chi^2=0$; $p=1$
«Подозрительный» и «злокачественный» результат		16	5,2	18	5,8	$\chi^2=0,03$; $p=0,86$

У 6 пациентов 3-й группы рак щитовидной железы при ТАБ под контролем УЗИ установлен сразу в обеих долях. При сравнительном анализе «злокачественного» и «подозрительного» результата цитологических исследований узловых образований щитовидной железы у пациентов всех 3-х групп отмечаются следующие тенденции (рис.15).

Максимальный процент выявленного папиллярного рака отмечен в 1-ой основной группы с одиночными узловыми образованиями размером до 1см, что еще раз доказывает необходимость обследования пациентов с непальпируемы-

ми узлами. В большей степени настораживают солитарные узлы, чем множественные.

У пациентов с множественными узлами (2-я и 3-я группы) процент выявленного рака щитовидной железы в узлах до 1 см точно такой же, как и в узлах более 1 см.



Рис15. «Злокачественный» и «подозрительный» результат у пациентов основной и контрольной групп

У 76 пациентов с множественными узловыми образованиями в обеих долях с «подозрительным» и «злокачественным» результатами проанализирована сочетанная патология, выявленная в другой доле (табл. 21).

При папиллярном раке в одной доле щитовидной железы, в другой доле в 30 % выявлен коллоидный зоб, в 16,6% – коллоидно-кистозный зоб, в 10 % – АИТ.

При фолликулярной опухоли в одной доле щитовидной железы сочетанная патология в другой доле представлена следующим образом: коллоидный зоб – 27,3%, коллоидно-кистозный зоб – 18,2%, АИТ – не выявлен.

При В-клеточных опухолях в одной доле щитовидной железы, в другой доле коллоидный зоб встретился в 26,7%, коллоидно-кистозный зоб – в 6,7%.

Сочетанная патология при раке щитовидной железы

Сочетанная патология	Папиллярный рак		Фолликулярная опухоль		В-клеточная опухоль		Подозрение на рак	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Коллоид	6	20,0	6	27,3	4	26,7	3	33,3
Коллоидный зоб	9	30,0	6	27,3	4	26,7	3	33,3
Кистозный зоб	5	16,6	4	18,2	1	6,7	–	–
АИТ	3	10,0	–	–	1	6,7	–	–
Папиллярный рак	4	13,3	1	4,5	2	13,3	1	11,1
Фолликулярная опухоль	1	3,3	4	18,2	1	6,7	–	–
В-клеточная опухоль	1	3,3	1	4,5	2	13,3	–	–
Подозрение на рак	1	3,3	–	–	–	–	2	22,2
Всего:	30	100	22	100	15	100	9	100

Таким образом, анализ сочетанной патологии у больных с опухолями щитовидной железы показал, что коллоидный и коллоидно-кистозный зоб выявляется одинаково часто при всех видах опухолей, а АИТ достоверно чаще ассоциирован с папиллярным раком.

4.4. Сопоставление результатов цитологического и гистологического исследований опухолей щитовидной железы

Из 2244 пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы «подозрительный» и «злокачественный» результат выявлен у 183, в том числе у 80(7,5%) из 1073 с непальпируемыми узлами и 103(8,9%) из 1171 пациента с пальпируемыми узлами ($\chi^2=1,17$; $p=0,28$).

Все больные (183) с выявленными опухолями и подозрением на рак щитовидной железы направлены в областной онкологический центр, из них обратилось 150 (82,0%), после пересмотра цитологических препаратов диагноз не

подтвержден у 24 (16,0%). Было оперировано 126 больных, из них рак щитовидной железы при гистологическом исследовании установлен у 102 (80,9%) больных. Оценка достоверности результатов, полученных при цитологическом исследовании, проводилась путём сравнения с результатами гистологического исследования препаратов у 126 оперированных больных. Сопоставление структуры цитологического и гистологического заключения представлено в табл. 22.

Таблица 22

Гистологическое подтверждение цитологического заключения опухолей

Категория	Цитологическое заключение	Цитологическое заключение		Гистологический диагноз	
		абс.	%	абс.	%
Б «Доброкачественный» «негативный» результат	Коллоидный зоб Кистозный зоб Аутоиммунный тиреоидит	0	0	24	19,0
В «Подозрительный» «промежуточный» «сомнительный» результат	Фолликулярная опухоль	33	26,2	23	69,7
	В-клеточная опухоль	16	12,7	7	43,8
	Дисплазия клеток (подозрение на рак)	14	11,1	10	71,4
Г «Злокачественный» «позитивный» результат	Папиллярная карцинома	63	50,0	62	98,4
Всего		126	100	102	81,0

Папиллярный рак после операции подтверждается в 98,4% случаев. У пациентов с фолликулярной опухолью при плановом гистологическом исследовании после операции фолликулярный рак диагностирован в 69,7%. Среди пациентов с в-клеточной опухолью после операции рак установлен у 43,8%. Этот вид светлоклеточных опухолей при гистологическом исследовании относится к группе фолликулярных карцином, однако имеются единичные наблюдения светлоклеточного варианта папиллярного рака. Среди больных с дисплазией клеток фолликулярного эпителия различной степени (подозрением на рак) после операции рак щитовидной железы установлен в 71,4% случаев.

Таким образом, рак щитовидной железы выявляется одинаково часто как в пальпируемых узловых образованиях, так и непальпируемых, что доказывает необходимость обследования пациентов с непальпируемыми узлами размером до 1 см. У пациентов с непальпируемыми узловыми образованиями диагностический поиск в большей степени направлен на выявление папиллярного рака, доля которого по результатам цитологического заключения составляет 39,3%, а в группе оперированных больных – 60,8%.

При обследовании пациентов с узловым зобом клиницисту приходится руководствоваться большей или меньшей степенью вероятности обнаружения рака с учётом возраста и пола, размера, динамики роста узлов и их количества, ультразвуковой картины (расположение, форма, контуры, структура, эхогенность, васкуляризация). По нашим данным:

- средний возраст мужчин с выявленным раком щитовидной железы составил $49,3 \pm 10,8$, женщин – $49,9 \pm 12,8$ лет;
- частота выявленного рака щитовидной железы в одиночных узловых образованиях и на фоне многоузлового зоба статистически значимо не отличалась у мужчин и женщин в разных возрастных группах;
- рак щитовидной железы выявляется одинаково часто как в пальпируемых узловых образованиях, так и в непальпируемых;
- у молодых людей (до 30 лет) рак достоверно чаще выявляется в солитарных узлах, а у лиц старшего возраста одинаково часто как в солитарных узлах, так и на фоне многоузлового зоба;
- при одиночных узловых образованиях вероятность выявления фолликулярной опухоли, в-клеточной опухоли возрастает с увеличением размеров узла;
- папиллярный рак чаще выявляется в непальпируемых узловых образованиях размером до 1 см, вероятность его выявления уменьшается с увеличением размера узла;

– максимальный процент выявленного папиллярного рака отмечен у пациентов с одиночными непальпируемыми узловыми образованиями размером до 1 см;

– при многоузловом зобе вероятность выявления рака щитовидной железы одинаковая как в клинически значимом пальпируемом узле, так и в клинически не значимом размером до 1 см;

– АИТ достоверно чаще ассоциирован с папиллярным раком;

– диагноз в-клеточной и фолликулярной опухоли можно считать сомнительным при наличии у больного АИТ.

Глава 5. ЛЕЧЕНИЕ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ КИСТОЗНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Задачей настоящего раздела работы является оценка эффективности лечения непальпируемых кистозных образований щитовидной железы путём их пункции и эвакуации содержимого под контролем УЗИ.

Узловые образования щитовидной железы выявляются при УЗИ у 30 – 50% обследуемых, из них 15 – 25% составляют кисты [107,145,153,160,170].

При УЗИ кистозное образование щитовидной железы имеет характерную картину в виде эхонегативного образования правильной шаровидной формы с чётким внутренним и наружным контуром, с усилением акустического сигнала позади и в центре [1,49,55,85]. Артефакт дистального псевдоусиления сигнала возникает позади слабопоглощающих ультразвук структур жидкостных образований и характерен как для коллоидных, так и для кистозных узловых образований. Артефакт центрального усиления связан с фокусированием и интерференцией ультразвуковых лучей, отраженных от внутренней поверхности правильной сферы кисты. При сканировании коллоидных узлов центральной светящейся точки нет, так как в этих образованиях внутренние перегородки препятствуют фокусированию сигнала. Сонограмма кисты зависит от характера содержимого кистозной полости. Наиболее трудной является дифференциальная диагностика пристеночных внутрикистозных образований и папиллярного рака щитовидной железы, который на сонограмме определяется в виде неподвижного гиперэхогенного участка на эхонегативном фоне кисты, расположенного на одной из ее стенок [91].

По нашим данным, кистозные узловые образования при солитарном зобе составили 14,5%, при многоузловом зобе – 18,5% (рис. 16). Среди одиночных непальпируемых узловых образований кистозный зоб выявлен у 11,2%, в структуре одиночных пальпируемых узловых образований кистозный зоб составил 17,3%. При многоузловом зобе кисты выявлены у 13,1% среди пациентов с не-

пальпируемыми узловыми образованиями и у 21,4 % – с пальпируемыми.

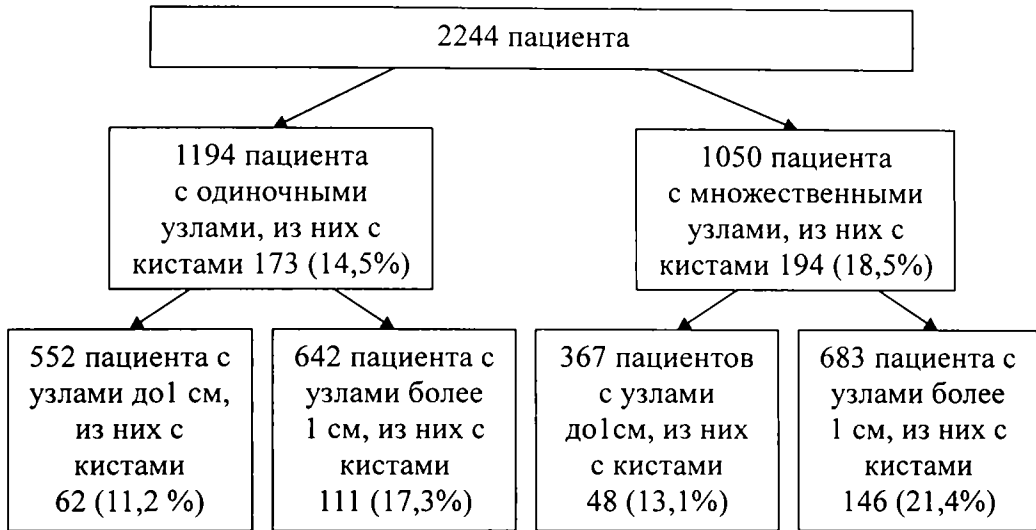


Рис. 16. Частота кистозных образований щитовидной железы

Дискуссию в отношении лечебной тактики при пальпируемых кистозных образованиях в настоящее время можно считать законченной, так как в повседневной практике уже более 10 лет используется метод склерозирования кист этанолом. Достоинствами метода являются его высокая эффективность и возможность применения в амбулаторных условиях.

При пальпируемых кистозных образованиях у лиц с высоким операционным риском этот метод рекомендуется, как предпочтительная альтернатива оперативному вмешательству [162, 165, 173].

Между тем, тактика при непальпируемых кистозных образованиях до сих пор неоднозначна. Ряд специалистов считает, что пациенты с непальпируемыми образованиями щитовидной железы размером до 10 мм в диаметре (у взрослых) должны наблюдаться с использованием ультразвукового мониторинга [44, 88].

Эффект консервативного лечения кистозных образований щитовидной железы достаточно низок, а при наличии в узле выраженных дистрофических изменений, склероза и кальцификатов, практически отсутствует. Несомненно, что по мере роста кисты дистрофические изменения ее капсулы и окружающей ткани прогрессируют, а при выраженных склеротических изменениях ткани эффект

применения медикаментов сомнителен, так как железистая ткань замещается соединительной [80,82,87].

Вопрос о целесообразности склерозирования непальпируемых кистозных образований щитовидной железы этанолом остается спорным. Во-первых, после аспирации содержимого кистозного образования менее 1 см практически невозможно ввести спирт в уменьшившуюся полость кисты. Во-вторых, в ряде случаев в этом и нет необходимости, так как попавший с кровью фибрин в полость кисты склеивает её стенки [100].

При ТАБ кистозных образований, содержимое их в большинстве случаев удается полностью эвакуировать, в этом случае исследование носит не только диагностический, но и лечебный характер. Чем тоньше капсула кистозного образования, тем лучше результат лечения [114].

С целью оценки эффективности лечения непальпируемых кистозных образований щитовидной железы были сформированы 2 группы пациентов: основная и контрольная.

Критерии включения больных в исследование:

Больные с непальпируемыми одиночными кистозными образованиями, выявленными при УЗИ с нормальным уровнем ТТГ, fT4, без носительства АТ-ТПО.

Критерии исключения больных из исследования:

1. Больные с гипотиреозом.
2. Больные с тиреотоксикозом.
3. Больные с аутоиммунным тиреоидитом или носительством АТ-ТПО.
4. Больные, не явившиеся на контрольные исследования через 3, 6 и 12 месяцев. По этой причине из исследования исключено 24 пациента.

Основная группа представлена 123 пациентами, которым выполняли ТАБ и аспирацию содержимого кисты под контролем УЗИ, контрольная группа – 95 пациентами, воздержавшихся от предложенного варианта лечения. Разница между группами в распределении пациентов по полу была несущественной

($t = 0,45$). В обеих группах преобладали женщины: 91,9% – основная группа, 90,5% - контрольная группа (табл.7).

В целом, группы пациентов по возрастному составу также не имели существенных отличий ($t = 0,51$). Средний возраст пациентов в исследуемой группе составил $44,3 \pm 14,8$ лет, в контрольной - $45,3 \pm 13,7$ лет (табл.8).

Размер кистозных образований щитовидной железы в основной и контрольной группах представлен в табл. 23.

Таблица 23

Размер непальпируемых кистозных образований щитовидной железы

Размер кистозных образований, мм.	Основная группа, n=123		Контрольная группа, n=95		Уровень значимости, отличий
	абс.	%	абс.	%	
5	5	4,1	3	3,2	$\chi^2=0,12$; $p=0,72$
6	27	22,0	20	21,1	$\chi^2=0,03$; $p=0,87$
7	20	16,3	22	23,2	$\chi^2=0,64$; $p=0,2$
8	24	19,5	17	17,9	$\chi^2=0,09$; $p=0,76$
9	47	38,2	33	34,7	$\chi^2=0,28$; $p=0,59$

Данные, представленные в таблице 23, демонстрируют отсутствие достоверных отличий размеров кистозных образований щитовидной железы в той и другой группах.

Как было отмечено выше, в основной группе выполнялась эвакуация содержимого кисты под контролем УЗИ, результаты цитологического исследования содержимого кист представлены в табл. 24.

У 75,6% пациентов основной группы при ТАБ под контролем УЗИ непальпируемых кистозных образований не получено достаточного количества клеточного материала, что вполне закономерно с учётом структуры кистозного образования. Такой результат цитологического исследования при тонкостенных кистозных образованиях без пристеночного тканевого компонента мы расценивали, как «условно информативный», поскольку он, с учётом данных УЗИ, ис-

ключает «злокачественный» процесс. Коллоидно – кистозный зоб обнаружен у 24,4% пациентов.

Таблица 24

Цитологическая структура непальпируемых кистозных образований

Категория результата	Цитологическая заключение	Основная группа, n=123	
		абс.	%
А «Условно-информативный» результат	Коллоид, единичные клетки фолликулярного эпителия	74	60,2
	Содержимое кистозной полости	19	15,4
Б Доброкачественный результат	Коллоидно-кистозный зоб	30	24,4
Всего		123	100

Пациенты обеих групп находились в эутиреоидном состоянии, результаты исследования тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (fT4), анти-тел к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) представлены в табл.25.

Таблица 25

Результаты исследования функции щитовидной железы и носительства АТ-ТПО

Показатели	Основная группа, М ± m	Контрольная группа, М ± m	Нормальный уровень.
ТТГ	1,5 ± ,54	1,7 ± 0,68	0,4 – 4 мЕ/мл
fT4	15,7 ± 3,48	14,3 ± 4,1	10 – 27 нг/мл
АТ-ТПО	< 50	< 50	0 – 50 Е/мл

Учитывая эутиреоидное состояние (ТТГ, fT4 – в пределах нормы), отсутствие лабораторных признаков аутоиммунного тиреоидита и носительства АТ-ТПО (АТ-ТПО < 50 Е/мл), пациентам обеих групп назначались только препараты йода по 150 мг в сутки.

Динамику оценивали «положительной», если киста исчезала или уменьшалась в объёме на $\frac{1}{2}$. Если объём кисты не изменялся, то результат оценивали, как «без динамики». «Отрицательная динамика» – это увеличение размера кисты или возникновение рецидива. Объём кисты определяли по стандартной формуле: $V=A \cdot B \cdot C \cdot k$, где A,B,C – линейные размеры кисты, а k-константа (индекс Хигедуса) = 0,52 [1].

Эффективность лечения оценивали в динамике: через 1 неделю, 1, 3, 6 и 12 месяцев после эвакуации содержимого кисты (рис. 17).

Основная группа



Контрольная группа

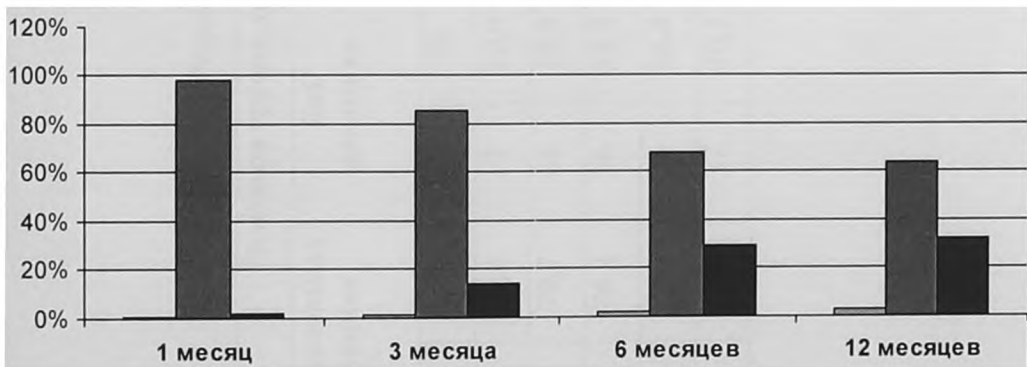


Рис. 17 Результаты лечения непальпируемых кист щитовидной железы

Таблица 26

Результаты лечения кистозных образований

Срок после лечения	Основная группа, n=123						Контрольная группа, n=95					
	Положительная динамика		Без динамики		Отрицательная динамика		Положительная динамика		Без динамики		Отрицательная динамика	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
1 неделя	110	89,4	13	10,6	0	0	Обследование не проводилось					
1 месяц	98	79,7	24	19,5	1	0,8	0	0	93	97,9	2	2,1
3 месяца	94	76,4	28	22,8	1	0,8	1	1,1	81	85,3	13	13,7
6 месяцев	88	71,5	33	26,8	2	1,6	2	2,1	65	68,4	28	29,5
12 месяцев	82	66,6	37	30,1	4	3,3	3	3,2	61	64,2	31	32,6

Через 1 неделю после полной эвакуации содержимого кист у 89,4% пациентов при УЗИ они уменьшились более чем на половину или совсем не обнаруживались. Через 1 месяц достигнутый результат сохранился у 79,7% пациентов, у 20,3% больных кисты наполнялись вновь. Через 3 месяца кисты уменьшились на половину или не определялись уже у 76,4% пациентов, а рецидивировали у 22,8%. Через 6 месяцев положительная динамика наблюдалась у 71,5% пациентов, без динамики – 26,8%, а отрицательная динамика наблюдалась у 1,6% пациентов. Через 12 месяцев кисты уменьшились на 1/2 объёма или не обнаруживались у 2/3 пациентов, рецидив отмечен у 1/3, а отрицательная динамика – у 3,3% пациентов.

В контрольной группе процесс протекал волнообразно: первые 3 месяца у 85,3% пациентов существенных перемен не наблюдалось, у 13,7% динамика была отрицательная, что выразилось в увеличении размеров кистозной полости. Через 6 месяцев у 2,1 % пациентов кистозные образования уменьшились в размерах, у 68,4% динамики не наблюдалось и у 29,5% пациентов отмечено увеличение размеров кистозных образований.

Через год наблюдения положительная динамика отмечена у 3,2% пациентов контрольной группы, что проявилось уменьшением размеров кисты на 1/2 от первоначального размера. У 64,2% пациентов динамики не наблюдалось, что составило практически 2/3 контрольной группы. У 32,6% пациентов отмечена отрицательная динамика, что выразилось увеличением кистозной полости на 1/3 от первоначального объёма и появлением пристеночного компонента у 5(5,3%) из них.

Таким образом, пункция и аспирация содержимого солитарных кист размером до 1 см, будучи важным элементом их исследования, в 2/3 случаев является и методом их лечения. Если механизмы кистообразования к этому моменту угасли, то с помощью этого метода достигается стойкий эффект. Если они сохранились, возможно использование склеротерапии этанолом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Половина людей, населяющих земной шар, имеют узловые образования щитовидной железы различных размеров, основная доля которых приходится на непальпируемые узлы диаметром менее 1 см [105]. Только пальпаторным обследованием узлы определяются у 4–7% взрослого населения, а с помощью УЗИ выявляемость очаговых изменений в щитовидной железе возрастает до 50 % [107, 145, 153, 160].

Узловой зоб является клиническим гетерогенным понятием, объединяющим различные морфологические формы как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний.

Непальпируемые узловые образования щитовидной железы встречаются в 7-8 раз чаще, чем пальпируемые, в связи с этим на современном этапе акцент в тиреоидологии сместился от мануальных методов обследования к инструментальным, и возникла необходимость проведения углублённого анализа с целью выработки современной тактики в отношении непальпируемых узловых образований с учетом как онкологических, так и хирургических аспектов проблемы.

Основу работы составили результаты комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования 4312 пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы, выполненного в отделении амбулаторной хирургии Екатеринбургского консультативно-диагностического центра.

На первом этапе исследования мы проанализировали возможность и информативность ТАБ узловых образований щитовидной железы под контролем и без контроля УЗИ. С этой целью были сформированы 2 группы пациентов: основная и контрольная. В основную группу включено 2244 пациента, которым проводилась ТАБ под контролем УЗИ. Контрольную группу составили 2068 больных, которым осуществлялась пункционная биопсия без контроля УЗИ. Обе группы по возрастному составу и полу не имели существенных отличий,

средний возраст в основной группе составил $50,0 \pm 13,1$ лет, в контрольной – $51,4 \pm 12,9$ лет.

Анализ цитологических заключений пункционного материала показал, что ТАБ без контроля УЗИ оправдана только у 1/3 пациентов с пальпируемыми узловыми образованиями щитовидной железы, у которых узел имел солидное строение без жидкостных полостей. После проведенного исследования мы отказались от рутинного ТАБ без контроля УЗИ, так как более чем в половине случаев, это не решало проблемы пациента, не исключало рак, следовательно, не уменьшало количество ненужных оперативных вмешательств.

На втором этапе исследования изучили цитологическую структуру узлов 2244 пациентов, полученную при ТАБ под контролем УЗИ. В исследование включены все пациенты, которым в 2004 году в Екатеринбургском консультативно диагностическом центре проведена пункционная биопсия под контролем УЗИ.

Сначала мы проанализировали распространённость солитарного и многоузлового зоба в разных возрастных группах. Солитарные узловые образования были выявлены у 1194 (53,2%) пациентов, множественные – у 1050 (46,8%). В средней возрастной категории (30 – 59 лет) статистически значимых различий в распространённости солитарного и многоузлового зоба нами не получено. У молодых людей (моложе 30 лет) достоверно чаще встречается солитарный зоб, а у лиц старшей возрастной категории (60 лет и старше) – многоузловой зоб.

Затем мы проанализировали цитологическую структуру выявленную при одноузловом и многоузловом зобе. Результаты анализа показали, что распространённость большинства узловых форм тиреоидной патологии статистически значимо не различаются в солитарном и многоузловом зобе, за небольшим исключением: коллоидный зоб чаще выявляется в солитарных узлах (33,5%, против 29,2%), ($\chi^2=4,5$; $p=0,034$), а коллоидно-кистозный зоб – в множественных (18,5%, против 14,5%), ($\chi^2=6,2$; $p=0,013$).

Если при общей выборке пациентов рак щитовидной железы выявляется одинаково часто как в одиночных узловых образованиях, так и на фоне многоузлового зоба, то при проведении анализа в разных возрастных группах установлено, что у молодых людей (моложе 30 лет) рак достоверно чаще обнаруживается в одиночных узловых образованиях. Среди 135 пациентов моложе 30 лет с одиночными узловыми образованиями рак щитовидной железы был выявлен у 14 (10,4%). Из 53 пациентов такого же возраста, но с множественными узлами, рак щитовидной железы не был обнаружен ни в одном случае.

У пациентов старше 30 лет достоверных отличий в частоте выявления рака в одиночных узловых образованиях и на фоне многоузлового зоба нами не получено.

После этого мы рассчитали вероятность обнаружения основных узловых форм тиреоидной патологии в зависимости от размера одиночного узлового образования по результатам цитологических заключений, полученных при ТАБ под контролем УЗИ.

При одиночных узловых образованиях вероятность выявления коллоидного зоба, фолликулярной опухоли, в-клеточной опухоли возрастает с увеличением размеров узла. Папиллярный рак чаще выявляется в непальпируемых узловых образованиях размером до 1 см ($\chi^2=4,98$; $p=0,026$), вероятность его выявления уменьшается с увеличением размера узла. Вероятность диагностики аутоиммунного тиреоидита не зависит от размера узлового образования.

По клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению узлового зоба (2003 г.), показанием для проведения ТАБ в рамках диагностики узлового зоба являются узловые образования щитовидной железы, равные или превышающие в диаметре 1 см (выявленные при пальпации и(или) УЗИ). Чтобы проверить данные рекомендации на практике, мы провели сравнительный анализ полученных цитологических заключений при ТАБ под контролем УЗИ в образованиях размером до 1 см, в сравнении с узлами большего размера при одно- и многоузловом зобе.

В зависимости от размеров и количества узловых образований, в соответствии с целью исследования всех пациентов распределили на 3 группы.

Первую группу исследования составили 1194 пациента с одиночными узловыми образованиями. Из них 552 (46,2%) с узловыми образованиями до 1 см составили 1-ю основную и 642 (53,8%) пациента с образованиями более 1 см – 1-ю контрольную группу исследования.

Вторую группу исследования составили 741 пациент с множественными узловыми образованиями. Из них 367 (49,5%) больных с размером узловых образований до 1 см включены во 2-ю основную и 374 (50,5%) пациента с размером узловых образований более 1 см – во 2-ю контрольную.

Третью группу исследования составили из 309 пациентов с многоузловым зобом в обеих долях, у которых размер узлового образования в одной доле был менее 1 см, а в другой – более 1 см.

На третьем этапе с целью изучения лечебно-диагностической эффективности лечения непальпируемых кистозных образований путём эвакуации их содержимого под контролем УЗИ анализировали результаты хирургического лечения 218 пациентов. Из них 123 согласились с предложенным нами лечением, а 95 – образовали группу контроля. Пациенты по возрастному составу и полу не имели существенных различий. Средний возраст в основной группе пациентов равнялся $44,3 \pm 14,8$ лет, в контрольной – $45,3 \pm 13,7$ лет.

Комплексное обследование больных с узловыми образованиями щитовидной железы начиналось с выяснения жалоб и сбора анамнеза. При сборе анамнеза у пациентов с узловыми образованиями учитывалось наличие узлового зоба и рака щитовидной железы у родственников, облучение, проживание в условиях йодного дефицита, перемена места жительства, динамика роста узла.

Всем пациентам проводилось физикальное обследование: осмотр и пальпация щитовидной железы. Узловые образования больше 1 см, как правило, удавалось пропальпировать.

Пальпаторно оценивали консистенцию узла, его смещаемость, болезненность, плотность и неоднородность самой железы. В обязательном порядке пальпаторно исследовали лимфатические узлы шеи. Всем пациентам проводили ультразвуковое исследование щитовидной железы. на ультразвуковых сканерах SSD-630 (Aloka, Япония) с линейными датчиками 7,5 МГц.

По показаниям больным проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) щитовидной железы. Мы проводили ТАБ под контролем УЗИ в продольной плоскости сканирования без насадки на датчик в режиме реального времени одноразовыми шприцами 5 мл с иглой 21 G*1½ (0,8*38 мм).

Содержание гормонов (ТТГ, сТ4), антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину в плазме крови определялось иммунофлюорисцентным методом с использованием стандартных диагностических наборов.

В первой основной группе пациентов с одиночными узловыми образованиями до 1 см «злокачественный» и «подозрительный» результат получен у 49(8,9%) пациентов, в первой контрольной – у 58 (9,0%). Достоверных отличий в выявлении объединённой группы опухолей не отмечено ($\chi^2=0$; $p=0,99$), хотя при анализе по отдельным видам опухоли отличия есть.

Папиллярный рак достоверно чаще выявляется в узловых образованиях размером до 1 см (27 больных, 4,9%), чем в узлах более 1 см (15 больных, 2,3%) ($\chi^2=4,98$; $p=0,026$).

Фолликулярная опухоль незначительно чаще выявляется в образованиях большего размера (18 больных, 2,8%), чем в узлах до 1 см (12 больных, 2,2%) ($\chi^2=0,26$; $p=0,61$).

В-клеточная опухоль чаще определяется в узловых образованиях больше 1 см (13 больных, 2,0%), по сравнению с узлами меньшего размера (2 больных, 0,4%) ($\chi^2=5,34$; $p=0,021$).

Дисплазия клеток фолликулярного эпителия различной степени (подозрение на рак) в узловых образованиях размером до 1 см установлена у 8 больных

(1,4%), а в узлах большего размера – у 12 (1,9%). Достоверных отличий не выявлено ($\chi^2=0,11$; $p=0,74$).

Во второй основной группе у пациентов с множественными узловыми образованиями размером до 1 см злокачественный и подозрительный результат получен у 21(5,7%) пациента, в контрольной – у 28(7,5%) ($\chi^2=0,67$; $p=0,413$). При анализе по отдельным видам опухолей при множественных узловых образованиях статистически значимых зависимостей их выявления от размера также не установлено. Папиллярный рак в узловых образованиях размером до 1 см выявлен у 10 пациентов (2,72%), с узловыми образованиями большего размера – у 10 (2,67%) ($\chi^2=0,03$; $p=0,854$).

Фолликулярная опухоль незначительно чаще определяется в образованиях большего размера (10 больных, 2,7%), по сравнению с узлами до 1 см (6 больных, 1,6%) ($\chi^2=0,52$; $p=0,47$).

В-клеточная опухоль незначительно чаще выявляется в узловых образованиях большего размера (6 человек, 1,6%), чем в узлах до 1 см (3 человека, 0,8%) ($\chi^2=0,41$; $p=0,52$).

Дисплазия клеток фолликулярного эпителия различной степени (подозрение на рак) в узловых образованиях размером до 1 см выявлена у 2 пациентов (0,5%), а в узлах большего размера – у 1 (0,3%). Достоверных отличий не установлено ($\chi^2=0,00$; $p=0,98$).

В третьей группе с многоузловым зобом в обеих долях, у которых размер узлового образования в одной доле менее 1 см, а в другой более 1 см. «злокачественный» и «подозрительный» результат отмечен в узлах до 1 см в 5,2% случаев, в узлах большего размера – в 5,8%. Достоверных отличий в выявлении рака и подозрение на него не получено ($\chi^2=0,03$; $p=0,86$).

При анализе второй и третьей групп больных с множественными узловыми образованиями щитовидной железы отмечаются такие же особенности выявляемой морфологической структуры в основной и контрольной группе, как и в первой, но при этом уменьшается процент выявленного рака.

Максимальный процент выявленного папиллярного рака отмечен у пациентов 1-ой основной группы с одиночными узловыми образованиями размером до 1см, что еще раз доказывает необходимость обследования пациентов с непальпируемыми образованиями. В большей степени настораживают солитарные узлы, чем множественные.

У пациентов с множественными узлами (2-я и 3-я группы) процент выявленного рака щитовидной железы в узлах до 1 см точно такой же, как и в узлах более 1см.

Анализ сочетанной патологии в другой доле у больных второй и третьей группы с опухолями щитовидной железы показал, что коллоидный и коллоидно-кистозный зоб обнаруживается одинаково часто при всех видах опухолей, а АИТ достоверно чаще ассоциирован с папиллярным раком.

Из 2244 пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы «подозрительный» и «злокачественный» результат выявлен у 183, в том числе у 80(7,5%) из 1073 с непальпируемыми узлами и 103(8,9%) из 1171 пациента с пальпируемыми узлами ($\chi^2=1,17$; $p=0,28$).

Все больные (183) с выявленными опухолями и подозрением на рак щитовидной железы направлены в областной онкологический центр, из них обратилось 150 (82,0%), после пересмотра цитологических препаратов диагноз не подтвержден у 24 (16,0%) от обратившихся. Было оперировано 126 больных, из них рак щитовидной железы при гистологическом исследовании установлен у 102 (80,9%) больных. Оценка достоверности результатов, полученных при цитологическом исследовании, проводилась путём сравнения с результатами гистологического исследования препаратов у 126 оперированных больных.

Папиллярный рак после операции подтверждается в 98,4% случаев. У пациентов с фолликулярной опухолью при плановом гистологическом исследовании после операции фолликулярный рак диагностирован в 69,7%. Среди пациентов с в-клеточной опухолью после операции рак установлен у 43,8%. Этот вид светлоклеточных опухолей при гистологическом исследовании относится к

группе фолликулярных карцином, однако имеются единичные наблюдения светлоклеточного варианта папиллярного рака. Среди больных с дисплазией клеток фолликулярного эпителия различной степени (подозрением на рак) после операции рак щитовидной железы установлен в 71,4% случаев.

Анализ результатов лечения больных с кистозными образованиями размером до 1 см путём эвакуации их содержимого под контролем УЗИ показал его эффективность в сравнении с контрольной группой.

Пункция и аспирация содержимого солитарных кист размером до 1 см, будучи важным элементом их исследования (на предмет явлений дисплазии эпителия, микроочагов рака), стала в 2/3 случаев и методом их лечения.

Если механизмы кистообразования к этому моменту угасли, то достигался стойкий эффект. Если они сохранялись, то использовались другие методы лечения, такие как склеротерапия этанолом и супрессивная терапия тиреоидными гормонами. Склерозирующая терапия этанолом эффективно используется нами при росте кистозного образования за счёт жидкостного компонента в образованиях большого размера.

На основании проведенного исследования разработан и внедрён в практику лечебно-диагностический алгоритм для пациентов с непальпируемыми узловыми образованиями щитовидной железы (рис. 18).

Лечебно-диагностический алгоритм для пациентов с непальпируемыми узловыми образованиями щитовидной железы

Узел в щитовидной железе до 5 мм

- Одиночное кистозное образование на фоне неизменённой ткани щитовидной железы – пункционная биопсия, эвакуация коллоида под контролем УЗИ, нарушение целостности капсулы кисты для предупреждения формирования из неё узла. Большой диагностической ценности содержимое кисты не имеет, так как практически не содержит клеток.

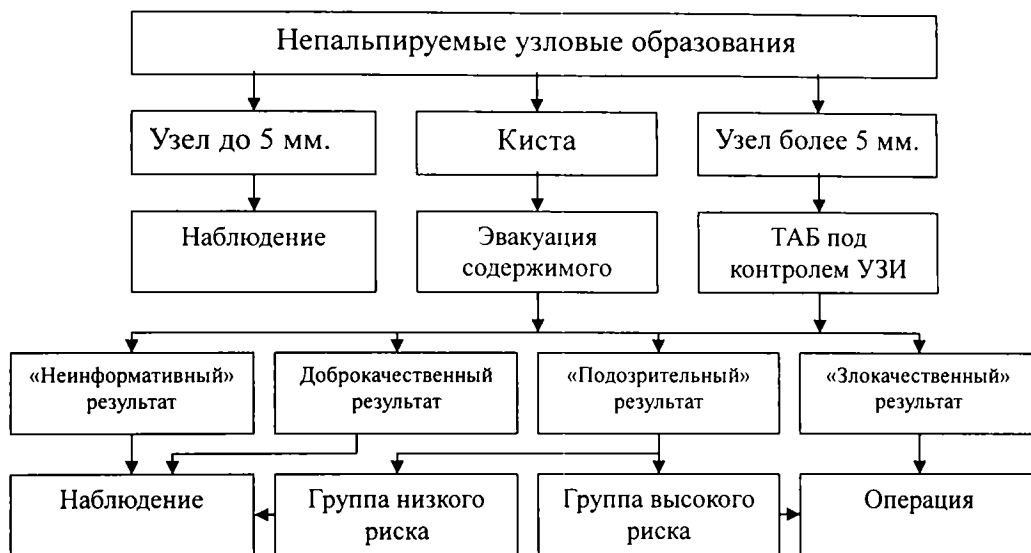


Рис. 18. Лечебно-диагностический алгоритм при непальпируемых узловых образованиях щитовидной железы

- Одиночное узловое образование на фоне неизменной ткани щитовидной железы – контроль УЗИ через 3 месяца, в последующем – 1 раз в 6 месяцев. При росте узла – его пункционная биопсия под контролем УЗИ.
- Множественные кистозные и узловые образования – в регионе йодного дефицита использование препаратов йода. У пожилых больных – только динамическое наблюдение. Контроль УЗИ через 6 мес., при росте образования – его пункционная биопсия под контролем УЗИ.
- Одиночные и множественные кистозные и узловые образования на фоне аутоиммунного тиреоидита ($\uparrow$ ТТГ, $\uparrow$ АТ-ТПО) – лечение L-тироксином для компенсации гипотиреоза. При росте образования – пункционная биопсия под контролем УЗИ узлов для исключения опухоли.

Узел в щитовидной железе более 5 мм

При узлах более 5 мм показана пункционная биопсия под контролем УЗИ. Биопсию даже больших пальпируемых образований без УЗИ - контроля считаем нецелесообразной, так как в большинстве случаев такие узлы имеют очаги

кистозной дегенерации, и только контроль УЗИ позволяет взять клеточный материал. При получении неинформативных мазков – повторная пункция.

- Одиночное кистозное образование – эвакуация содержимого. При наличии пристеночного компонента проводится прицельная биопсия его до - и после эвакуации. Через 1 неделю – контрольное УЗИ щитовидной железы, в зависимости от степени наполнения кисты определяются показания к склеротерапии.
- Множественные узловые образования – пунктируются все, при большом их количестве выбираются для биопсии образования с учётом их экзогенности, размеров, наличия кальцинатов, неправильности формы или неровности капсулы.

При получении доброкачественного результата – оперативное лечение не показано. Контроль УЗИ через 6 мес., при росте образования – ТАБ под контролем УЗИ.

При получении «злокачественного» результата показано оперативное лечение, независимо от размера узлового образования. При получении «неинформативного» результата – повторная ТАБ под контролем УЗИ.

При получении «подозрительного» результата (фолликулярная опухоль, в-клеточная опухоль, дисплазия клеток фолликулярного эпителия) – показано дообследование. Больным проводится скintiграфия, УЗИ лимфатических узлов шеи, цветное доплеровское картирование щитовидной железы, определение уровня антител к тиреоглобулину и АТ-ТПО. После дополнительного обследования пациентов с «подозрительным» результатом распределяем на две группы: группа низкого риска и группа высокого риска.

В группу низкого риска относятся пациенты с аутоиммунным тиреоидитом, которым при цитологическом исследовании поставлен диагноз фолликулярной или в-клеточной опухоли. Диагноз в-клеточной и фолликулярной опухоли можно считать сомнительным при наличии у больного АИТ, так как неопластическая пролиферация В-клеток – характерный цитологический признак АИТ.

С целью дифференциальной диагностики, возможно лечение тиреоидными препаратами с последующим УЗИ контролем через 3-4 мес. При «ложном» узлообразовании на фоне АИТ наблюдается положительная динамика по УЗИ. При наличии у пациента истинной опухоли ультразвуковая картина не меняется или наблюдается рост образования.

В группу высокого риска относятся пациенты с гипозоногенными узловыми образованиями неправильной формы, с неровными контурами и наличием кальцинатов. Этой категории пациентов показано оперативное лечение.

Факторы, повышающие вероятность наличия рака:

- облучение головы и шеи в анамнезе;
- медуллярный рак или папиллярный рак у родственников;
- возраст моложе 30 лет, у пациентов с одиночными узловыми образованиями на фоне не изменённой ткани щитовидной железы;
- динамика роста узлового образования;
- шейная лимфаденопатия.

По нашим данным, полученным в регионе лёгкого йодного дефицита:

- частота выявленного рака щитовидной железы не различалась у мужчин и женщин в разных возрастных группах;
- средний возраст мужчин с выявленным раком щитовидной железы составил $49,3 \pm 10,8$, женщин – $49,9 \pm 12,8$ лет;
- частота выявленного рака щитовидной железы в одиночных узловых образованиях и на фоне многоузлового зоба статически значимо не отличалась у мужчин и женщин в разных возрастных группах;
- рак щитовидной железы выявляется одинаково часто как в пальпируемых узловых образованиях, так и в непальпируемых;
- у молодых людей (до 30 лет) рак достоверно чаще выявляется в солитарных узлах, а у лиц старшего возраста одинаково часто как в солитарных узлах, так и на фоне многоузлового зоба;

- при одиночных узловых образованиях вероятность выявления фолликулярной опухоли, в-клеточной опухоли возрастает с увеличением размеров узла;
- папиллярный рак чаще выявляется в непальпируемых узловых образованиях размером до 1 см, вероятность его выявления уменьшается с увеличением размера узла;
- максимальный процент выявленного папиллярного рака отмечен у пациентов с одиночными непальпируемыми узловыми образованиями размером до 1 см;
- при многоузловом зобе вероятность выявления рака щитовидной железы одинаковая как в клинически значимом пальпируемом узле, так и клинически не значимом размером до 1 см;
- АИТ достоверно чаще ассоциирован с папиллярным раком;
- диагноз в-клеточной и фолликулярной опухоли можно считать сомнительным при наличии у больного АИТ;

Диагностический поиск у больных с непальпируемыми узловыми образованиями направлен в большей степени на раннее выявление папиллярного рака, поэтому врачам должны настораживать гипозоногенные узловые образования неправильной формы, с неровными контурами и (или) наличие кальцинатов.

ВЫВОДЫ

1. Использование тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ позволяет достоверно исключить опухоль, следовательно, уменьшить количество ненужных оперативных вмешательств при узловых образованиях щитовидной железы. Тонкоигольная аспирационная биопсия без контроля УЗИ в большинстве случаев не оправдывает себя как методика и не должна применяться при обследовании пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы.
2. Распространённость большинства узловых форм тиреоидной патологии статистически значимо не различается при солитарном и многоузловом зобе.
3. При одиночных узловых образованиях вероятность выявления коллоидного зоба, фолликулярной опухоли, в-клеточной опухоли возрастает с увеличением размеров узла. Папиллярный рак чаще выявляется в непальпируемых узловых образованиях размером до 1 см, вероятность его выявления уменьшается с увеличением размера узла.
4. Рак щитовидной железы выявляется одинаково часто как в пальпируемых узловых образованиях, так и непальпируемых, что доказывает необходимость обследования пациентов с непальпируемыми узловыми образованиями размером до 1 см.
5. Пункция и аспирация содержимого солитарных кист размером до 1 см, будучи важным элементом их исследования, является в 2/3 случаев и методом их лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Тонкоигольная аспирационная биопсия без контроля УЗИ не должна применяться при обследовании пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы.
2. При непальпируемых узловых образованиях щитовидной железы размером более 5 мм необходимо проводить тонкоигольную аспирационную биопсию под контролем УЗИ, так как рак щитовидной железы выявляется одинаково часто как в пальпируемых, так и в непальпируемых узловых образованиях.
3. При гипэхогенных узловых образованиях неправильной формы, с неровными контурами и (или) наличием кальцинатов, выявленных при ультразвуковом исследовании, необходимо выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию независимо от размера узлового образования для исключения папиллярного рака щитовидной железы.
4. При многоузловом зобе необходимо исследовать не только клинически значимые узлы, а все подозрительные на опухоль по ультразвуковой картине образования.
5. Рекомендуется осуществлять пункцию и аспирацию содержимого солитарных кист размером до 1 см как метод их лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхалимова М. М. Диагностика узловых образований щитовидной железы с использованием современных методов исследования [Текст] / М. М. Абдулхалимова, В. В. Митьков, В. О. Бондаренко и др. // Ультразвуковая диагностика. – 1999. - № 3. – С.69–81.
2. Акинчев А.Л. Возможные причины послеоперационного рецидивного зоба [Текст] / А. Л. Акинчев // Современные аспекты хирургической эндокринологии (лекции): Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. - СПб., 2003. – С. 3–8.
3. Александров Ю. К. Система раннего, активного выявления, хирургического лечения и реабилитации больных с узловым зобом в эндемическом очаге: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Ю. К. Александров. – М., 1997. –43 с.
4. Александров Ю. К. Малоинвазивные хирургические вмешательства при «холодных» узлах щитовидной железы [Текст] / Ю. К. Александров, М. С. Могутов, Н. А. Крюкова и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы девятого (одиннадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Челябинск, 2000. – С. 22–27.
5. Александров Ю. К. Многоузловой зоб и рак щитовидной железы [Текст] / Ю. К. Александров, А. Г. Агамов, В.И. Лупов // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы десятого (двенадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С. 7 – 9.
6. Алиев З. О. Узловые эутиреоидные образования щитовидной железы: распространенность, диагностика и лечение [Текст] / З. О. Алиев, Р. Б. Мумладзе, И. Н. Марков // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы девятого (одиннадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Челябинск, 2000. – С. 20 – 21.

7. Амирова Н. М. О значении аутоиммунных нарушений в развитии узловых поражений щитовидной железы и их хирургического лечения [Текст] / Н. М. Амирова, С. С. Слесаренко, В. М. Марон // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы восьмого (десятого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Казань, 1999. – С. 14–15.
8. Амирова Н.М. Тактика и объем операций у больных с узловыми образованиями щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.М. Амирова. – Саратов, 1996. – 32 с.
9. Андреева М. Б. Собственный опыт склерозирующей терапии кист щитовидной железы [Текст] / М. Б. Андреева, Т. Д. Евменова, Е. П. Хорошко // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы восьмого (десятого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Казань, 1999. – С.17–18.
10. Аристархов В. Г. Послеоперационный гипотиреоз у больных узловым коллоидным зобом [Текст] / В. Г. Аристархов, А. А. Фурсова, А. И. Донюкова // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы десятого (двенадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.20-21.
11. Афанасьева З.А. О причинах запущенности рака щитовидной железы [Текст] / З.А. Афанасьева, Ш.Ш. Юсупова, К.Т. Шакиров // Материалы пятнадцатого Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием. Рязань , 2005. – С. 31.
12. Барсуков А.Н. Восьмилетний опыт чрескожной склерозирующей терапии этанолом доброкачественных образований щитовидной железы [Текст] / А.Н. Барсуков // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XI (XIII) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии: - СПб., 2003. -С.20 – 24.
13. Барсуков А.Н. Методы лечения доброкачественных новообразований щитовидной железы [Текст] / А.Н. Барсуков, О.А. Коноплев, Н.В. Чеботарёв //

Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы IX (XI) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. - Челябинск, 2000. - С. 52 - 55.

14. Барсуков А.Н. Мифы склерозирующей терапии доброкачественных узловых образований щитовидной железы [Текст] / А.Н. Барсуков // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы двенадцатого (четырнадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.31-33.
15. Барсуков А.Н. О возможности прогноза результата лечения при чрескожной склерозирующей терапии этанолом доброкачественных образований щитовидной железы [Текст] / А.Н. Барсуков // Вестник Смоленской медицинской академии. - 2003. - № 1. - С. 5-10.
16. Барсуков А.Н. Склерозирующая терапия доброкачественных новообразований щитовидной железы [Текст] / А.Н. Барсуков, О.А. Коноплев, Н.В. Чеботарёв // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы IX (XI) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. - Челябинск, 2000. - С. 46-50.
17. Барсуков А.Н. Чрескожная склерозирующая терапия этанолом доброкачественных новообразований щитовидной железы [Текст] / А.Н. Барсуков, О.А.Коноплев, Н.В.Чеботарёв // Актуальные проблемы современной эндокринологии: материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. – СПб., 2001. С. 266.
18. Белобородов В.А. Возможности ультразвуковой диагностики заболеваний щитовидной железы [Текст] / В.А. Белобородов, С.Б. Пинский // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы десятого (двенадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.7-9.
19. Богатырёв О.П. Рак щитовидной железы в структуре тиреопатий [Текст] / О.П. Богатырёв, М.Е. Белошицкий, Т. А. Бритвина // Высокие медицинские

технологии в эндокринологии. Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов. Москва, 2006.- С 284.

20. Бондаренко В.О. Рецидивный зоб: современные аспекты диагностики и хирургического лечения [Текст] / В.О. Бондаренко, Э.Р. Накашидзе, Т.И. Коваленко // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. - СПб., 2003. – С.37-41.
21. Брейдо И.С. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы [Текст] / И.С. Брейдо. - СПб.: Гиппократ, 1998. - 336с.
22. Бронштейн М.Э. Рак щитовидной железы [Текст] / М.Э Бронштейн // Проблемы эндокринологии. – 1997. - № 6. – С. 33 – 37.
23. Бронштейн М.Э. Морфологические особенности тиреоидной ткани при многоузловом эутиреоидном зобе [Текст] / М.Э. Бронштейн, А.Д. Макаров, А.М. Артемова // Проблемы эндокринологии. – 1994. - №2. – С.36-39.
24. Бронштейн М.Э. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы [Текст] / М.Э. Бронштейн // Проблемы эндокринологии. – 1994. - №3 – С.30-38.
25. Бубнов А.Н. Заболевания щитовидной железы [Текст] / А.Н. Бубнов, А.С. Кузьмичев, Е.Н. Гринева – СПб., 2002. – 107с.
26. Бубнов А.Н. Лечение узлового зоба методом деструкции под контролем сонографии [Текст] / А.Н. Бубнов, Е.М. Трунин, А.П. Климченков, // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы VII (IX) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Липецк, 1998. - С. 37-42.
27. Бубнов А.Н. Этаноловая деструкция в лечении доброкачественных заболеваний щитовидной железы [Текст] / А.Н. Бубнов, А.А. Климченков, А.С. Кузьмичев // Амбулаторная хирургия щитовидной железы: Материалы межрегионарной научно-практической конференции. – СПб., 1999. – С.13-14.

28. Васьков В.М. Микрокарциномы щитовидной железы [Текст] / В.М. Васьков, П.В. Панов, Т.А. Масальская // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. - СПб., 2003. – С.54-55.
29. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы [Текст] / Е.А. Валдина. – СПб., 2001. – 416с.
30. Васютков В.Я. Принципы диагностики и хирургического лечения рецидивного послеоперационного зоба [Текст] / В.Я. Васютков, А.В. Калинов, Л.А. Васюткова // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы восьмого (десятого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Казань, 1999. – С.74-76.
31. Ветшев П.С. Аденомы щитовидной железы: спорные вопросы в диагностике и лечении [Текст] / П.С. Ветшев, К.Е. Чилингари, Д.И. Габидзе // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы двенадцатого (четырнадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.65-68.
32. Ветшев П.С. Возможности предоперационной морфологической верификации при узловых эутиреоидных образованиях щитовидной железы [Текст] / П.С. Ветшев, О.С. Шкроб, К.Е. Чилингари // Хирургия. – 1998. - №2. – С.4-8.
33. Ветшев П.С. Малоинвазивные технологии в лечении доброкачественных образований щитовидной железы [Текст] / П.С. Ветшев, К.Е. Чилингари, М.Ю.Черепенин // Хирургия. – 2002. - №7. – С.61-64.
34. Ветшев П.С. Рецидивный зоб: спорные вопросы и негативные тенденции [Текст] / П.С. Ветшев, К.Е. Чилингари, Д.А. Банный // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы двенадцатого (четырнадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.59-61.

35. Ветшев П.С. Тонкоигольная аспирационная биопсия образований щитовидной железы [Текст] / П.С. Ветшев, О.С. Шкроб, К.Е. Чилингариди // Хирургия. – 1995. - №3. – С.34-37.
36. Ворохобина Н.В. Особенности диагностики и тактики лечения больных с некоторыми формами узлового зоба [Текст] / Н.В. Ворохобина, А.Н. Бубнов, Е.А. Волкова // Тезисы докладов 3-й Всероссийской научно-практической конференции. – Пермь, 2000. – С.94-95.
37. Воскобойников В.В. Отдаленные результаты хирургического лечения больных многоузловым эутиреоидным зобом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / В.В. Воскобойников - М., 2000. - 27с.
38. Воскобойников В.В. Отдаленные результаты хирургического лечения больных многоузловым эутиреоидным зобом [Текст] / В.В. Воскобойников, Н.С. Кузнецов, В.Э. Ванушко // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы девятого (одиннадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Челябинск, 2000. – С.90-94.
39. Герасимов Г.А. Дифференциальная диагностика и выбор метода лечения при узловом зобе [Текст] / Г.А. Герасимов, Е.А. Трошина // Проблемы эндокринологии. – 1998. - №5. – С.35-41.
40. Грановская А.М. Аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб и рак: тактика лечения [Текст] / А.М. Грановская, И.И. Кочергина, С.В. Леонова // Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. – СПб., 2001. – С.294.
41. Гринева Е.Н. Лечение токсических аденом щитовидной железы методом этаноловой деструкции [Текст] / Е.Н. Гринева, Т.В. Малахова // Материалы 1-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы». – М., 2000. – С.49.
42. Дедов И.И. Диагностика и лечение узлового зоба [Текст] / И.И. Дедов, Е.А. Трошина, П.В. Юшков – Петрозаводск., 2003. – 64с.

43. Дедов И.И. Диагностика, лечение и профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы [Текст] / И.И. Дедов, Е.А. Трошина, Г.Ф. Александрова. – М., 1999. – 48с.
44. Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению узлового зоба [Текст] / Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев, Г. А. Герасимов // Материалы 3-го Всероссийского тиреоидологического конгресса. М., – 2004.
45. Евменова Т. Д., Многоузловой зоб и рак [Текст] / Н. П. Бурматов, Н.Н Константинова, М. Б. Андреева // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Тез. VII (IX) Рос. симпозиума по хирургической эндокринологии. – Липецк, 1998. – С. 88 – 89.
46. Евменова Т.Д. Пути повышения эффективности хирургического лечения узлового коллоидного зоба [Текст] / Т.Д. Евменова, Н.Н. Константинова, О.Г. Шайдулина // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы десятого (двенадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.155-156.
47. Евменова Т.Д. Существует ли проблема рецидивного зоба? [Текст] / Т.Д. Евменова, А.Н. Удодикова // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы десятого (двенадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.151-153.
48. Ершова Г.И. Диагностика и лечебная тактика при узловом зобе [Текст] / Г.И. Ершова, И.Н. Москвичева // Клиническая медицина. – 2000. - №12. – С.54-56.
49. Заболотская Н.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике [Текст] / Н.В. Заболотская // М., 1997. – 371с.
50. Зарунджьянц В.А. Малоинвазивное лечение узловых образований щитовидной железы [Текст] / В.А. Зарунджьянц, Ю.В. Назарочкин // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы двенадцатого (четыре-

- надцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.113-114.
51. Зинкевич О.И. Рак щитовидной железы в Ростовской области [Текст] / И.В. Зинкевич, В.И. Кудимов // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Тез. IV Всерос. конгресса эндокринологов. – СПб., 2001. – С. 303.
 52. Зубеев П.С. Применение чрескожных инъекций этанола в лечении узловых образований щитовидной железы [Текст] / П.С.Зубеев, А.А.Лаганин // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. -№3. – С.87-92.
 53. Иванов С.В. Опыт хирургического лечения узловых форм патологии щитовидной железы [Текст] / С.В. Иванов, И.Д. Заикина, С.В. Костин // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы десятого (двенадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.180-181.
 54. Ильин А.А. Применение методики склеротерапии с использованием 96 % этилового спирта при лечении узлового зоба у детей и подростков [Текст] / А.А. Ильин, Н.В. Желонкина, П.О. Румянцев // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы двенадцатого (четырнадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.116-118.
 55. Калинин А.П. Значение эхографии в диагностике заболеваний щитовидной и околощитовидных желез [Текст] / А.П. Калинин, А.А. Филоненко, В.В. Митьков // Мед. радиология. – 1990. - Т. 35, №4. – С.56-60.
 56. Кирилов Л.М. Опухоли щитовидной железы в Рязанской области [Текст] / Л.М. Кирилов, В.Г. Аристархов, Р.В. Аристархов // Материалы IV Всерос. конгресса эндокринологов. – СПб., 2001. – С.310.
 57. Ким И.В. Место склеротерапии в лечении узловых образований щитовидной железы [Текст] / И.В. Ким, Н.С. Кузнецов, В.Э. Ванушко // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы двенадцатого (четырнадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.113-114.

- дцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.137-140.
58. Климченков А.П. Непосредственные и отдаленные результаты деструкции доброкачественных узлов щитовидной железы этанолом [Текст] / А.П. Климченков, Т.П. Лебедева, С.А. Пашевский // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. - СПб., 2003. – С.122-127.
 59. Коновалов В.А. Критерии прогноза эффективности лечения кист щитовидной железы путем этаноловой склеротерапии [Текст] / В.А. Коновалов, Ю.П. Потехина, П.С. Зубеев, М.А. Жуков // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы двенадцатого (четырнадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.152-153.
 60. Кононенко С.Н. Диагностика, показания и результаты хирургического лечения узловых образований щитовидной железы.: Автореф. дис. ... док. мед. наук. / С.Н. Кононенко. - М., 2001. – 34с.
 61. Кононенко С.Н. Хирургическая тактика при доброкачественных узловых образованиях щитовидной железы [Текст] / С.Н. Кононенко // Хирургия. – 2001. - №11. – С.24–26.
 62. Кузмичёв А.С. Узловой зоб (диагностика, тактика лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.С. Кузмичев. - СПб., 2002. - 44с.
 63. Кузнецов Н.С. Отдаленные результаты хирургического лечения больных многоузловым эутиреоидным зобом [Текст] / Н.С. Кузнецов, В.Э. Ванушко, В.В. Воскобойников // Хирургия. – 2001. - №4. – С.4–9.
 64. Ларченко И.А. Врачебная тактика при узловых образованиях щитовидной железы [Текст] / И.А. Ларченко, Т.Н. Седова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2000. - № 3. – С.4-9.

65. Лушников Е.Ф. Микрокарцинома щитовидной железы [Текст] / Е.Ф. Лушников, Б.М. Втюрин, А.Ф. Цыб. – М., 2003. – 264 с.
66. Михайлов Ю.М. Выявление рака щитовидной железы при различной её патологии в условиях отделения эндокринной хирургии [Текст] / Ю.М. Михайлов, М.Н. Димова, Ф.А. Абрамова // Пробл.эндокр. – 1980. - № 3. – С – 9 – 13.
67. Младенцев П.И. Методы повышения эффективности склеротерапии образований щитовидной железы [Текст] / П.И. Младенцев, С.Г. Резниченко, Т.В. Младенцева // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. - СПб., 2003. – С.159 – 160.
68. Младенцев П.И. Склерозирующая терапия этанолом доброкачественных новообразований щитовидной железы [Текст] / П.И. Младенцев, С.Г. Резниченко, В.А. Шамров // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы десятого (двенадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.250-252.
69. Олышанский О.В. Непальпируемые опухоли щитовидной железы [Текст] / О.В. Олышанский, А.К. Голубцов, С.О. Степанов // Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы: Материалы международного научного форума. – Москва, 1999. – С.277-278.
70. Пачес А.И. Рак щитовидной железы [Текст] / А.И. Пачес, Р.М. Пропп // М., 1995. – 372с.
71. Плешков В.Г. Возможности склерозирующей терапии при доброкачественных новообразованиях щитовидной железы [Текст] / В.Г. Плешков, А.Н. Барсуков, О.А. Коноплев // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы восьмого (десятого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Казань, 1999. – С.245–248.

72. Полякова Н.Г. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения доброкачественных узловых форм зоба в Пермском регионе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Г. Полякова. – Пермь, 2001. – 20с.
73. Привалов В.А. Особенности рака щитовидной железы в эндемическом по зобу районе [Текст] / В.А. Привалов, И.Д. Левит, А.А. Сапрыкин // Сов. Медицина. – 1988. - № 11. – С. 113 – 115.
74. Привалов В.А. Клинико-анатомические особенности рака щитовидной железы. 35 летний опыт хирургического лечения [Текст] / В.А. Привалов, И.А. Кулаев, С.В. Сергийко // Материалы пятнадцатого Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием. Рязань, 2005.
75. Рафибеков Д.С. Алгоритм послеоперационного периода у больных, оперированных по поводу узлового зоба [Текст] / Д.С. Рафибеков, Зульфикар уль Хасан, Т.Ю. Мамедгасанов // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. - СПб., 2003. – С.183-186.
76. Романчишен А.Ф. Динамика в тактике, технике и результатах хирургического лечения основных заболеваний щитовидной железы за 25 лет [Текст] / А.Ф. Романчишен // Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. – СПб., 2001. – С.366.
77. Саидова Ф.Х. Иммунные нарушения при узловом и многоузловом эутиреоидном зобе [Текст] / Ф.Х. Саидова // Материалы III съезда иммунологов и аллергологов СНГ. – Сочи, 2000. – С.144.
78. Сейтохунов Л.М. Склерозирующая терапия узлового зоба [Текст] / Л.М. Сейтохунов, Л.И. Иванова, Д.С. Рафибеков // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. – СПб., 2001. – С.383.

79. Селиверстов О.В. Разработка и совершенствование методов лечения послеоперационного рецидивного зоба: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. / О.В. Селиверстов. – Челябинск, 2003. – 41с.
80. Селиверстов О.В. Рецидивный зоб [Текст] / О.В. Селиверстов, В.А. Привалов // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы девятого (одиннадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Челябинск, 2000. – С.388–392.
81. Словарь иностранных слов [Текст]. – М., – 1988.
82. Семиков В.И. Современные принципы лечения больных с узловым зобом [Текст] / В.И. Семиков // Врач. – 2002. – №7. – С.7-12.
83. Семиков В.И. Клиническое значение микрокарциномы и принципы ранней диагностики дифференцированного рака щитовидной железы [Текст] / В.И. Семиков, А.М. Шулутко // Материалы пятнадцатого Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием. – Рязань, 2005. – С.3 – 07 – 310.
84. Сихарулидзе Э.Н. Оценка эффективности хирургического метода локальной химической деструкции доброкачественных узловых образований щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.Н. Сихарулидзе. - Ярославль, 2001. – 18 с.
85. Терещенко И.В. Популяционное сонографическое исследование щитовидной железы у жителей экологически неблагоприятного региона / И.В. Терещенко, Т.П. Голдырева, Л.В. Рахманова // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы двенадцатого (четырнадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.256-259.
86. Толпыго В.А. Отдаленные результаты чрескожной склерозирующей терапии 96% этиловым спиртом (этанолом) узлового зоба: Дис. ... канд. мед. наук / В.А. Толпыго. – Смоленск, 2001. – 121с.

87. Тузов А.И. Малоинвазивные хирургические вмешательства при узлах щитовидной железы [Текст] / А.И. Тузов, М.А. Бронкина, Н.П. Володченко // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. – СПб., 2001. – С. 399.
88. Фадеев В. В. Заболевания щитовидной железы в регионе лёгкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение [Текст] / В. В. Фадеев. – М, 2005. – 240 с.
89. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы [Текст] / О.К. Хмельницкий// СПб.: Сотис.- 2002. - 287 с.
90. Цуканов Ю.Т. Трёхмесячные результаты пункционной этаноловой деструкции узловых образований щитовидной железы [Текст] / Ю.Т. Цуканов, В.Н. Тодоренко // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы двенадцатого (четырнадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.266.
91. Цыб А.Ф. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы [Текст] / А.Ф. Цыб, В.С. Паршин, Г.В. Нестайко. – М., 1997. - 332с.
92. Шулуток А.М. Возможности УЗИ и тонкоигольной аспирационной биопсии в верификации морфологических структур узловых образований щитовидной железы [Текст] / А.М. Шулуток, В.И. Семиков, М.В. Миронова // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы двенадцатого (четырнадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.283-285.
93. Шулуток А.М. Применение склеротерапии при лечении узловых форм зоба [Текст] / А.М. Шулуток, В.И. Семиков, И.О. Куликов // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. – СПб., 2001. – 418с.

94. Шулутко А.М. Современные принципы диагностики и лечения узлового зоба [Текст] / А.М. Шулутко, В.И. Семиков, И.О. Куликов // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы десятого (двенадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. - Смоленск, 2002. - С.429-430.
95. Яйцев С.В. Рак щитовидной железы. Факторы риска [Текст] / С.В. Яйцев, В.А. Привалов // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы девятого (одиннадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. - Челябинск, 2000. - С. 496-502.
96. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules [Text] // Endocrine Practice. 1996.Vol. № 1 P. 78-84.
97. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules [Text] // Endocr. Pract. 2006. Vol. №. 12. P. 63-102.
98. Bartos M. The influence of a single ethanol injection on normal thyroid tissue of the rat [Text] / M. Bartos, L. Pomorski // Cytobios. - 2000. - Vol.101. - №397. - P.123-130.
99. Belfiore A. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid [Text] / A. Belfiore, G.L. La Rosa // Endocrinol.Met.Clin. North.Am. - 2001. - Vol. 30. - P.361-400.
100. Bennedbaek F.N. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule: Results of a European survey [Text] / F.N. Bennedbaek, H. Perrid, L. Hegedus // Clin. Endocrinol. - 1999. - Vol. 50. - №3. - P.357-363.
101. Bennedbaek F.N. Effect of percutaneous ethanol injection versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solide cold thyroid nodules a randomized trial [Text] / F.N. Bennedbaek, L.K. Nielsen, L. Hegedus // J. Clin. Endocrinol Methab. - 1998. - Vol.112. - № 6. - P.830-835.
102. Bennedbaek F.N. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injection [Text] / F.N. Bennedbaek, L. Hegedus // Thyroid. - 1999. - Vol.9. - №3. - P.225-233.

103. Brander A. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice [Text] / A. Brander, Viikinkoski, J. Tuuhea // J Clin Ultrasound 1992. - Vol. 18. - P.282-289
104. Bugalho M. J. Medullary thyroid carcinoma: an accurate pre- operative diagnosis by reverse transcription-PCR [Text] / M. J. Bugalho E. Mendonca, L.G. Sobrinho // Eur. J. Endocrinol. – 2000.- Vol. 143. № 3.- P. 335-338.
105. Burch H.B. Evaluation and management of the solid thyroid nodule [Text] / H.B. Burch // Endocr. Metab. Clin. North Am.-1995.- Vol. 24, № 4- P.663-710.
106. Busnardo B. A multimodality therapeutic approach in anaplastic thyroid carcinoma: Study on 39 patients [Text] / B. Busnardo, O. Daniele, M.R. Pelizzo // J.Endocr. Invest. – 2000. – Vol. 23. № 11. – P. 755-761.
107. Cases J.A. The changing role of scintigraphy in the evaluation of thyroid nodules [Text] / J.A. Cases, M. I. Surks // Semin. Nucl. Med. – 2000. – Vol. 30. № 2. – P. 81 – 87.
108. Cerbone G Percutaneous ethanol injection under power Doppler ultrasound assistance in the treatment of autonomously functioning thyroid nodules [Text] / G. Cerbone, S. Spiezia, A. Colao // J. Endocrinol. Invest. - 1999. – Vol.22. – P.752-759.
109. Chang H. S. Sclerotherapy with OK-432 for recurrent cystic thyroid nodule [Text] / H. S. Chang, J. H. Yoon, W. Y. Chung // Yonsei Med. J. - 1998. - Vol. 39. - № 4. - P. 367-371.
110. Chen H. Hurthle cell neoplasms of the thyroid: Are there factors predictive of malignancy [Text] / H. Chen, T.L. Nicol, M.A. Zeiger // Ann. Surg. – 1998. – Vol. 227. № 4. – P. 542-546.
111. Coraccio N. Is percutaneous ethanol injection of the cold benign thyroid nodule? Five years' experience [Text] / N. Coraccio, O. Goletti, P.V. Lippolis // Thyroid. – 1997. – Vol.7. - № 5. – P.699-704.

112. Coraccio N. Is percutaneous ethanol injection of the cold benign thyroid nodule, Five years` experience [Text] / N. Coraccio, O. Goletti, P.V. Lippolis // Thyroid. – 1997. – Vol.7. - № 5. – P.699-704.
113. Carpi A. Large-needle aspiration biopsy for the preoperative selection of palpable thyroid nodules diagnoses by fine-needle aspiration as a microfollicular nodule or suspected cancer [Text] / A. Carpi, A. Nicolini, A. Sagripanti // Am.J. Clin. Pathol.- 2000.- Vol. 113. № 6, - P. 872-877.
114. Del Prete S. Percutaneous ethanol injection of autonomous thyroid nodules with a volume larger than 40 ml: three years of follow-up [Text] / S. Del Prete, D. Russo, M. Caraglia // Clin. Radiol. -2001. – Vol. 56. – P.895-901.
115. Duh Q. –Y. Thyroid growth factors, signal transduction pathways, and oncogenes [Text] / Q. –Y. Duh, R.F. Grossman // Surg. Clin. North Am. – 1995. – Vol. 75. № 3. - P. 421 – 437.
116. Einhorn J. Thin-needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease [Text] / J. Einhorn, S. Franzen // Acta Radiol. – 1962. – Vol. 58. – P. 321-335.
117. Furmanchuk A.W. Occult thyroid carcinomas in the region of Minsk, Belarus. An autopsy study of 215 patients [Text] / A.W. Furmanchuk, N. Roussak, C. Ruchti // Histopathology 1993. – Vol. 23. – P. 319-325.
118. Francia G. Heterogeneity of nuclear DNA pattern and its relationship with cell cycle activity parameters in multinodular goiter [Text] / G. Francia, L. Azzolina, T. Mantovani // Clin. Endocr. – 1997.- Vol. 46. № 6.- P.649-654.
119. Furlan J. Biologic basis for the treatment of microscopic, occult well-differentiated thyroid cancer [Text] / J. Furlan, Y. Bedard, I. Rosen // Surgery. – 2001.- Vol. 130. № 6. – P. 1050-1054
120. Gauger P. G. Intraoperative decision making in follicular lesions of the thyroid: Is tumor size important [Text] / P. G. Gauger, T.S. Reeve, L.W. Delbridge // J. Am. Coll. Surg. – 1999. – 189. № 3. – P.253 – 258.
121. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal [Text] / H. Gharib, J.R. Goellner // Intern.Med. - 1999. - Vol. 118. - P.282-289.

122. Gharib H. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease [Text] / H. Gharib, E.L. Mazzaferri // *Annals of internal medicine*. - 1998. – Vol.128. – P.386-394.
123. Gtrbone G. Percutaneous ethanol injection under Power Doppler ultrasound assistance in the treatment of autonomously functioning thyroid nodules [Text] / G. Gtrbone, S. Spezia, A. Colao // *J. Endocrinol. Invest.* - 1999. - Vol. 22. - №10. - P. 759.
124. Grebe S.K., Hay I.D. Follicular thyroid cancer [Text] / S.K. Grebe, I.D. Hay // *Endocr. Metab. Clin. North Am.* – 1995. – Vol. 24. № 4. – P. 761 –801.
125. Hedinger C. Histological typing of thyroid tumours [Text] / C. Hedinger. Berlin: World Health Organization, Springer – Verlag, 1998.
126. Hegedus L. Is routine thyroxin treatment to hinder postoperative recurrence of nontoxic goiter justified? [Text] / L. Hegedus, B. Nygaard, J.M. Hansen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol.84 (2). – P.756-760.
127. Hegedus L. Clinical practice: the thyroid nodule [Text]. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1764-1771.
128. Horlocker T.T. Prevalence of incidental nodular thyroid disease detected during high-resolution parathyroid ultrasonography [Text] / T.T. Horlocker, J.E. Hay, E.M. James // In: Medeiros-Neto G., Gaitan E., eds. *Frontiers in Thyroidology*. Vol. 2. New York: Plenum Medical; 1985:1309-12.
129. Krausz Y. Nuclear endocrinology as a monitoring tool [Text] / Y. Krausz // *Semin. Nucl. Med.* - 2001. – Vol. 31(3). – P.238-250.
130. Kohler F. Aspiration biopsy cytology of the thyroid gland: A valuable tool for diagnosis and therapeutic strategy [Text] / F. Kohler, H. Rohler // *Prog. Surg.*- 1988. – Vol. 19.- P. 30 –39.
131. Kumar P.V., Hodjati H., Monabati A., Talei A. Medullary thyroid carcinoma: Rare cytologic findings [Text] / P.V. Kumar, H. Hodjati, A. Monabati // *Acta Cytol.* – 2000.- Vol. 44. № 2.- P. 181 – 184.

132. La Rose G.L. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid nodules of the thyroid [Text] / G.L. La Rose, L. Lupo, D. Giuffrida // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol.122. – P.1-8.
133. Lamm S.H. Has Perchlorate in Drinking Water Increased the Rate of Congenital Hypothyroidism [Text] /S.H. Lamm, M. Doemland // JOEM. – 1999; Vol.41. – P.409-412.
134. Leenhardt L. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules [Text] L. Leenhardt, G. Hejblum, B. Franc // J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:24-28.
135. Livraghi T. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results [Text] / T. Livraghi, A. Paracchi, C. Ferrari // Radiology. - 1990. – Vol.175. - P.827-923.
136. Livraghi T. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: 4-year experience [Text] / T. Livraghi, A. Paracchi, C. Ferrari // Radiology. - 1994. - Vol.190. - №2. - P.529-533.
137. Martin H.E., Ellis E. Biopsy by needle puncture aspiration [Text] / H.E. Martin, E. Ellis // Ann. Surg. – 1930.- Vol. 143. № 4. – P. 169-181.
138. Martino E. Percutaneous ethanol injection for thyroid diseases [Text] / E. Martino, F. Bogassi // Thyroid International. – 2000. – № 5. – P. 3-9.
139. Martino E. Percutaneous intranodular ethanol injection for treatment of autonomously functioning thyroid nodules [Text] / E. Martino, M.L. Murtas, A. Loviselli // Surgery. – 1998. – Vol.112. – №.6. – P.1161-1165.
140. Martines-Tello F.J. Occult carcinoma of the thyroid: A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods [Text] / F.J. Martines-Tello, R. Martines-Gabruja, J. Fernandez-Martin // Cancer. – 1993. – Vol. 71. № 12. P. 4022-4029.
141. Monzani F. Appearance of Graves` disease after percutaneous ethanol injections for the treatment of hyperfunctional thyroid adenoma [Text] / F. Monzani, P. Del Guerra, N. Caraccio // J. Endocrinol. Invest. – 1997. – Vol.20 (5). – P.294-298.

142. Monzani F. Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients [Text] / F. Monzani, N. Caraccio, O. Goletti // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1997. – Vol.46 (1). – P. 9-15.
143. Monzani F. Treatment of hyperfunctioning thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: Eight years experience [Text] / F. Monzani, N. Caraccio, O. Goletti // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 1998. – Vol.106. – №4. – P.54-58.
144. Mortensen J.D. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands [Text] / J.D. Mortensen, L.B. Woolner, W.A. Bennett // J Clin Endocrinol 1955;15:1270-80.
145. Mazzaferri E.L. Management of solitary thyroid nodule [Text] // N. Engl.J. Med.- 1993.- Vol. 328. № 8.- P. 553-559.
146. Nasir A. Papillary microcarcinoma of thyroid: A clinico-pathologic and prognostic review [Text] / A. Nasir, A.Z. Chaudhry, J. Gillespie // In vivo. – 2000. – Vol. 14. – P. 367-376.
147. Papini E. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules [Text] / E. Papini, Z. Petrucci, R. Guglielmi // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol.83. – P.780-783.
148. Papini E. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features [Text] / E. Papini, R. Guglielmi, A. Bianchini // J Clin Endocrinol Metab. 2002.- Vol 87 - P. 1941-1946.
149. Paracci A. Change in radiiodine in patients with autonomous thyroid adenoma treated with percutaneous ethanol injection [Text] / A. Paracci, E. Reschini, C. Ferrari // Nucl. Med. - 1998. - Vol.39. - №6. - P.1012-1018.
150. Rassael H. A rationale for conservative management of microscopic papillary carcinoma of the thyroid gland: A clinicopathologic correlation of 90 cases [Text] / H. Rassael, L.D. Thompson, C.S. Heffess // Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. – 1998. – Vol. 225. № 9 – P. 462 – 467.

151. Reiners T.S. 1311 therapy of thyroid cancer patients [Text] / T.S. Reiners, J. Farahati // Quart. J. Nucl. Med.- 1999. – Vol. 43. № 4. – P. 324 – 335.
152. Piraneo S. Ultrasonographic surveillance after surgery for euthyroid goiter in patients treated or not with thyroxine [Text] / S. Piraneo, P. Vitri, A. Galimerti // Eur. J. Surg. – 1997. – Vol.163. – P.21-26.
153. Rolla A.R. Thyroid nodules in the elderly [Text] / A.R. Rolla // Clin. Geriatr. Med. – 1995. – Vol. 11. № 2. –P. 256 –269.
154. Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules [Text] / DS. Ross // I. In: Rose BD, ed. UpToDate. Wellesley, MA: UpToDate, 2005.
155. Rosai J. Tumors of the thyroid gland [Text] / J. Rosai, M.L. Carganguiu, R.A. DeLellis // Washington, 1992. – 342 p.
156. Sanders L.E. Differentiated thyroid cancer: Reexamination of risk groups and outcome of treatment [Text] / L.E. Sanders, B. Cady // Arch. Surg. – 1998. – Vol. 133. № 4. – P. 419 –425.
157. Sabel M.S. Use of ultrasoundguided fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease [Text] / M.S. Sabel, D. Haque, J.M. Velasco // Am. Surg. – 1998. – Vol. 64. № 8. – P. 738 – 742.
158. Sherman S. I. Prospective multicentric studi of thyroid carcinoma treatment: Initial analysis of staging and outcome [Text] / S. I. Sherman, J. D. Brierty, M. Sperling // Cancer. – 1998. – Vol. 83. № 5. – P. 1012 – 1021.
159. Schlumberger M. Thyroid tumors [Text] / M. Schlumberger F. Pacini. – Nucleon, Paris, 1999. – 317 p.
160. Singer P.A. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer [Text] / P.A. Singer, D.S. Cooper, G.H. Daniels // Arch. Intern. Med.- 1996.- Vol. 156. № 19. – P. 2165 – 2172.
161. Solbiati L. Percutaneous ethanol injection of autonomously functioning thyroid nodules [Text] / L. Solbiati, T. Ierace, L. Cova // Rays. – 1999. – Vol.24. – №2. – P.348-357.

162. Solymosi T. Influence of iodine intake on the diagnostic power of fine-needle aspiration cytology of the thyroid gland [Text] / T. Solymosi, G.L. Toth, I. Gal // Thyroid – 2002 – Vol. 12. – P. 719 – 723.
163. Solymosi T. Percutaneous ultrasoundguided ethanol sclerotherapy of autonomous thyroid nodules [Text] / T. Solymosi, A. Erdei, D. Nagy // Orv. Hetil. - 1999. - Vol.140. - №39. - P.2161-2165.
164. Stark D.D. High-resolution ultrasonography and computed tomography of thyroid lesions in patients with hyperparathyroidism [Text] / D.D. Stark, O.H. Clark, G.A. Gooding // Surgery. – 1983. – Vol. 94. P. 863-868.
165. Sugitani I. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy [Text] / I. Sugitani, A. Yanagisawa, A. Shimizu // World J. Surg. – 1998. – Vol. 22. № 7. – P. 731 –737.
166. Tarantino L. Percutaneous ethanol injection of large autonomous hyperfunctioning thyroid nodules [Text]. / L. Tarantino, A. Giorgio, N. Mariniello // Radiology. - 2000. – Vol. 214 (1). – P.143-148.
167. Tan G.H. Solitary thyroid nodule: comparison between palpation and ultrasonography [Text] / G.H. Tan, H. Gharib, C.C. Reading // Arch Intern Med. – 1995. – Vol. 155. – P. 2418-2423.
168. Tan G.H. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging [Text] / G.H. Tan, H. Gharib // Ann. Intern. Med.- 1997.- Vol. 126. № 3.-P. 226-231.
169. Walker J. A prospective study of thyroid ultrasound scan in the clinically solitary thyroid nodule [Text] / J. Walker, D. Findlay, S.S. Amar // J Radiol. – 1985. – Vol. 58. P. 617-619.
170. Wheeler M.H. Indications and strategy for surgery of thyroid nodules [Text] / M.H. Wheeler // Prog. Surg. – 1988. – Vol. 19. – P. 1-19.
171. Woeber K.A. The year in review: The thyroid [Text] / K.A. Woeber // Ann. Intern. Med. – 1999.- Vol. 131. № 12.- P. 959-962.

172. Younes N. The aetiology, investigation and management of surgical disorders of the thyroid gland [Text] / N. Younes, B. Robinson, L. Delbrindge // Aust. N. Z. J. Surg. – 1996. – Vol. 66. № 7. – P. 481 – 490.
173. Zingrillo M. Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five-year follow-up study [Text] / M. Zingrillo, M. Torlontano, R. Chiarella // Thyroid. - 1999. – Vol.9. – P.763–767.

Приложение 1. Вероятность выявления тиреоидной патологии при различных размерах узловых образований

Размер	Количество	Коллоидный зоб		Кистозный зоб		Коллоид		АИТ		Папиллярный рак		Фолликулярная опухоль		В-клеточная опухоль		Папиллярный рак		Все опухоли	
		Абс.	вероятность	Абс.	вероятность	Абс.	вероятность	Абс.	вероятность	Абс.	вероятность	Абс.	вероятность	Абс.	вероятность	Абс.	вероятность	Абс.	вероятность
3	2	1	0,500					1	0,500									1	0,200
4	5	2	0,400	1	0,200							1	0,200					2	0,133
5	15	6	0,400	2	0,133	1	0,067			1	0,067	1	0,067					8	0,082
6	98	22	0,224	13	0,133	5	0,051	13	0,133	6	0,061					2	0,020	7	0,079
7	89	26	0,292	8	0,090	42	0,472	10	0,112	4	0,045	1	0,011	1	0,011	1	0,011	14	0,125
8	112	32	0,286	13	0,116	38	0,339	15	0,134	8	0,071	3	0,027			3	0,027	17	0,074
9	231	83	0,359	25	0,108	38	0,165	36	0,156	8	0,035	6	0,026	1	0,004	2	0,009	2	0,111
10	18	5	0,278	2	0,111	70	3,889	2	0,111	2	0,111							10	0,069
11	144	53	0,368	15	0,104	7	0,049	16	0,111	2	0,014	1	0,007	6	0,042	1	0,007	9	0,087
12	103	40	0,388	15	0,146	50	0,485	19	0,184	4	0,039	3	0,029	2	0,019			12	0,135
13	89	30	0,337	14	0,157	20	0,225	15	0,169	2	0,022	6	0,067	1	0,011	3	0,034	4	0,073
14	55	18	0,327	12	0,218	18	0,327	6	0,109	1	0,018	1	0,018	2	0,036			4	0,114
15	35	8	0,229	8	0,229	15	0,429	6	0,171	2	0,057	1	0,029	1	0,029			1	0,032
16	31	11	0,355	7	0,226	9	0,290	4	0,129	1	0,032					1	0,032	2	0,065
17	31	10	0,323	8	0,258	8	0,258	5	0,161	1	0,032							1	0,032
18	31	13	0,419	9	0,290	6	0,194	5	0,161			1	0,032					1	0,053
19	19	7	0,368	6	0,316	3	0,158	2	0,105			1	0,053						
20	9	3	0,333	1	0,111	3	0,333	3	0,333									1	0,100
21	10	4	0,400	1	0,100	2	0,200	1	0,100							1	0,100	1	0,250
22	15	7	0,467	3	0,200	3	0,200	1	0,067									1	0,250
23	13	5	0,385	2	0,154	4	0,308	1	0,077							3	0,231	3	0,250
24	4	2	0,500			2	0,500					1	0,250			1	0,250	2	0,400
25	4	1	0,250	1	0,250	1	0,250									1	0,200	1	0,500
26	5	2	0,400			1	0,200	1	0,200			1	0,200						
27	4	1	0,250	2	0,500			1	0,250									1	0,500
28	2	1	0,500											1	0,500				
29	2			1	0,500														
30						1													
31																			
32																			
33	4	1	0,250	1	0,250														
34	1	1	1,000			2	2,000												
35	3	1	0,333	1	0,333														
36	1	1	1,000			1	1,000												
37	2	1	0,500																
38	2	1	0,500			1	0,500					1	0,500					1	0,500
39																			
40																			
41	1			1	1,000														
42	1			1	1,000														
43																			
44																			
45	1											1	1,000					1	1,000
46																			
47																			
48	1															1	1,000	1	1,000
49																			
50	1	1	1,000																
Всего	1194	400	0,335	173	0,145	351	0,294	163	0,137	42	0,035	30	0,025	15	0,013	20	0,017	107	0,090