

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

На правах рукописи

Мелоян Мисак Мхитарович

**Склеротерапия узловых образований
щитовидной железы
у пациентов с рецидивным зобом**

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор Родоман Г.В.

Москва – 2022

Содержание

	Страница
Введение _____	4
Глава 1. Рецидивный узловой зуб – распространенность, патогенез и лечение.	
Обзор литературы _____	11
Эпидемиология _____	11
Патогенез развития рецидива узлового зуба _____	13
Проявления рецидивного узлового зуба _____	14
Диагностические методы при рецидивном узловом зубе _____	15
Лечение рецидивного узлового зуба _____	18
Склерозирующее лечение рецидивного зуба _____	22
Глава 2. Материалы и методы _____	26
Клинический материал _____	26
Методы исследования _____	35
Системы балльной оценки _____	39
Техника склерозирования узловых образований _____	40
Оценка эффективности лечения _____	42
Статистические методы обработки результатов исследований _____	42
Глава 3. Результаты склеротерапии рецидивного узлового зуба с использованием полидоканола _____	44
Оценка безопасности склеротерапии рецидивных узловых образований с использованием полидоканола _____	44
Оценка эффективности склеротерапии рецидивных узловых образований с использованием полидоканола _____	45
Оценка эффективности склеротерапии крупных (более 3 см) рецидивных узловых образований с использованием полидоканола _____	53
Оценка необходимой продолжительности склеротерапии рецидивных узловых образований с использованием полидоканола _____	54
Клинический пример _____	55

Глава 4. Сравнительная оценка эффективности, безопасности и переносимости склеротерапии с использованием полидоканола при рецидивном зобе и при неоперированной ЩЖ	58
Сравнительная оценка эффективности склеротерапии	58
Сравнительная оценка переносимости и безопасности склеротерапии	62
Глава 5. Сравнительная оценка безопасности и переносимости склеротерапии рецидивного зоба полидоканолом и экстирпации тиреоидных остатков	63
Переносимость лечения	63
Осложнения лечения	65
Заключение	69
Выводы	77
Практические рекомендации	77
Список литературы	79
Список использованных сокращений	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблемы лечения рецидивного узлового зоба по-прежнему актуальны. Рецидивный узловой зоб развивается после нерадикальных вмешательств на щитовидной железе (ЩЖ) и наиболее часто встречается у пожилых пациентов, оперированных годы назад. Из-за усиленной тиреотропной стимуляции остатка ткани железы рецидив зоба после нерадикальной операции практически неизбежен (Белобородов В.А., 2010; Chang H.S., 2009; Gharib H., 2010). В настоящее время произошло изменение тактики лечения и сокращение числа нерадикальных вмешательств, тем не менее, частота рецидивов узлового зоба пока не имеет тенденции к существенному снижению (Петров В.Г., 2007; Меньков А.В., 2011; Hu Z.Y., 2017). Важную роль в этом играют неблагоприятные экологические факторы, а также отсутствие адекватной послеоперационной медикаментозной терапии (Александров Ю.К., 2003; Цуркан А. Ю., 2013; Barczynski M., 2010). Пациенты с рецидивом составляют не менее 5% от всех больных, имеющих показания к операции по поводу узлового зоба.

Вопрос об оперативном лечении встает при росте рецидивного узла из-за угрозы развития функциональной автономии, а также компрессии магистральных сосудов шеи и органов, участвующих в глотании, фонации и дыхании. Однако коморбидный фон, характерный для пациентов этой возрастной группы, и технические сложности вмешательства на рубцово-измененных тканях шеи (особенно при фрагментарном расположении узлов тиреоидного остатка) обуславливают неприемлемо высокий риск осложнений операции. Он в 3-7 раз выше, чем при первичных вмешательствах на ЩЖ (Мумладзе, Р.Б., 2007; Бельцевич Д.Г., 2016; Radur A., 2016). Возможно повреждение крупных сосудов, возвратного нерва и околощитовидных желез, в результате чего операция осложняется дисфонией, дисфагией, нарушением дыхания, гипопаратиреозом. Частота травмы возвратного нерва после операций по поводу рецидивного зоба по данным литературных источников варьирует от 4,4% до 22% (Долидзе Д.Д.

2007; Меньков А.В., 2011; Wang, D.S., 2016).

Альтернативой операции на ЩЖ являются малоинвазивные методы хирургического лечения, такие как склеротерапия или радиочастотная и лазерная абляция, а также их комбинации (Слепцов И.В., 2012; Kim J., 2018; Deandrea M., 2019; Lee J., 2020). Использование этих технологий позволяет не только снизить риск осложнений, но и сохранить интактную ткань ЩЖ, избежав гипотиреоза. Все они успешно применяются у пациентов с неоперированной щитовидной железой, но возможности малоинвазивной деструкции рецидивных узлов пока изучены недостаточно.

Поэтому исследование эффективности и безопасности лечения рецидивного узлового зоба с применением малоинвазивных методик высоко актуально. Наиболее безопасной из малоинвазивных методик является склеротерапия, так как физические технологии абляции, использующие термическое воздействие на ткани, при определенной локализации узловых образований ЩЖ несут потенциальный риск повреждения возвратного нерва и других структур шеи (Родоман Г.В., 2017, Di Rienzo G., 2012).

Так как этанол 96% в нескольких исследованиях продемонстрировал низкую эффективность при склерозировании солидных и длительно существующих рецидивных узлов (Барсуков А.Н., 2005, Solymosi T., 2003), и его введение характеризуется выраженным болевым синдромом, в качестве склерозанта нами был выбран полидоканол (этоксисклерол 3%), обладающий свойствами местного анестетика.

Степень разработанности научной темы

Анализ данных мировой литературы показывает наличие интереса среди исследователей и практикующих хирургов к использованию малоинвазивных методов при лечении рецидивных узловых образований щитовидной железы. Это связано со значительной частотой осложнений и риском ухудшения качества жизни после выполнения экстирпации тиреоидных остатков (Padur A.A. 2016). Однако применение наиболее распространенного из малоинвазивных методов - склеротерапии этанолом, при рецидивном узловом зобе не обладает необходимой

эффективностью (Барсуков В.Г. 2005). Научные труды, посвященные исследованию применения полидоканола в качестве склерозанта при склерозировании рецидивных узлов, среди современных публикаций отсутствуют. Сравнительной оценки этого метода с традиционными методами лечения не проводилось.

Цель исследования

Оценка возможностей склеротерапии полидоканолом при лечении больных с рецидивным узловым зобом.

Задачи исследования

1. Изучить влияние склеротерапии полидоканолом на регресс узловых образований у больных с рецидивным узловым зобом.
2. Изучить влияние склеротерапии полидоканолом на гормональный тиреоидный статус пациентов с рецидивным узловым зобом.
3. Провести сравнительную оценку эффективности и переносимости склеротерапии с использованием полидоканола у ранее не оперированных пациентов с узловым зобом и у больных с рецидивным узловым зобом.
4. Провести сравнительную оценку безопасности склеротерапии полидоканолом и хирургической операции в лечении пациентов с рецидивным узловым зобом.
5. Разработать алгоритм лечения с использованием склеротерапии полидоканолом для пациентов с рецидивным узловым зобом.

Научная новизна

Изучена динамика уменьшения узловых образований щитовидной железы, нормализация их активности, гормонального статуса и субъективных показателей у пациентов с рецидивным узловым зобом под влиянием склеротерапии полидоканолом.

Доказано, что склеротерапия рецидивных узлов с использованием полидоканола сравнима по эффективности и безопасности со склеротерапией узлов неоперированной щитовидной железы.

Установлено, что склеротерапия рецидивных узлов с использованием

полидоканола по сравнению с оперативным лечением позволяет значительно снизить риск осложнений лечения.

Доказано, что у большинства пациентов с рецидивом узлового зоба склеротерапия с использованием полидоканола является предпочтительным методом лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложена методика малоинвазивного амбулаторного лечения рецидивного узлового зоба – склерозирование образований щитовидной железы с использованием полидоканола в качестве склерозанта.

Определены показания и оптимальные сроки проведения склеротерапии полидоканолом при лечении рецидивного узлового зоба.

Разработан алгоритм лечения пациентов с рецидивом узлового зоба, позволяющий значительно снизить риск осложнений, характерный для традиционного оперативного лечения.

Методология и методы исследования

Данная работа представляет собой открытое проспективное нерандомизированное исследование. Исследование проведено с соблюдением принципов доказательной медицины. Проведен отбор больных с применением критериев включения и исключения из исследования и статистическая обработка полученных результатов. Методология включала в себя оценку влияния исследуемого метода лечения больных с рецидивным узловым зобом на лабораторные, инструментальные и клинические показатели.

Оценивались гормональный тиреоидный статус, активность автономно функционирующих образований, регресс размеров узловых образований, частота осложнений лечения. Выполнено сравнительное исследование эффективности и безопасности склеротерапии узловых образований с использованием полидоканола у больных с рецидивным узловым зобом и у ранее не оперированных пациентов с узловым зобом, а также сравнительное исследование эффективности и безопасности склеротерапии полидоканолом и оперативного лечения – экстирпации тиреоидных остатков.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Склеротерапия полидоканолом обеспечивает эффективную нормализацию активности автономно функционирующих образований, нормализацию гормонального статуса и устранение симптомов сдавления органов шеи у пациентов с рецидивным узловым зобом.

2. Склеротерапия полидоканолом приводит к достоверному уменьшению размеров узловых образований и объема тиреоидных остатков у пациентов с рецидивным узловым зобом, причем через год лечения происходит полная редукция почти трети узлов. Различий в регрессе рецидивных и нерецидивных узловых образований щитовидной железы при склеротерапии полидоканолом не выявлено.

3. Процедура склерозирования рецидивных узловых образований полидоканолом является безопасной, практически безболезненной и хорошо переносится больными. Различий в переносимости и частоте осложнений при склеротерапии рецидивных и нерецидивных узловых образований щитовидной железы не выявлено.

4. Склеротерапия полидоканолом может служить основным методом лечения больных с рецидивом узлового зоба. Оперативное лечение таких пациентов сопровождается намного более высоким риском, и его следует рекомендовать только при наличии выраженных симптомов компрессии органов шеи (в связи с длительностью проведения склеротерапии), индивидуальных противопоказаний или отказе пациента от этого вида лечения.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается статистической обработкой данных с соблюдением принципов статистического анализа, различия считались достоверными при уровне значимости p менее 0,05.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ и сотрудников хирургических

отделений ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗМ, ГБУЗ ГКБ № 13 ДЗМ 14 апреля 2021г., протокол № 8.

Личный вклад автора

Автор принимал участие в лечении всех тематических пациентов и лично выполнил работу, связанную с обследованием больных, сбором и анализом данных медицинской документации, а также лично выполнил статистическую обработку полученных данных и анализ результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.9 Хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1, 4 паспорта «Хирургия».

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты выполненной работы внедрены в клиническую практику хирургических отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 13 департамента здравоохранения города Москвы».

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Родоман Г.В.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы, из них 2 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикаций основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, рекомендованных высшей аттестационной комиссией для публикации научных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 100 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 177 источников, из которых 83 отечественных и 94 зарубежных автора. Текст диссертационного исследования иллюстрирован 12 таблицами и 22 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

РЕЦИДИВНЫЙ УЗЛОВОЙ ЗОБ - РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ

1.1. Эпидемиология

Узловой зоб является самым частым заболеванием щитовидной железы (ЩЖ), по некоторым оценкам (N.Mirkin (1996) и C.Wang, L.M.Grapo (1997)), микроскопические узлы в ЩЖ имеет 50% населения земного шара, а у 3,5% обнаруживаются микрокарциномы [4, 7, 76]. Повышению выявляемости узлов способствовало совершенствование программ скрининга и улучшение качества диагностики, особенно - широкое применение ультразвуковых исследований [17, 65, 117], а разработанная эхографическая система интерпретации узловых образований щитовидной железы TIRADS, другие классификационные системы для ультразвукового исследования и цитологического изучения материала, полученного при пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии, с успехом применяются в клинической практике [116, 117, 131, 161, 162]. Тем не менее, существуют значительные трудности предоперационной морфологической верификации узловых образований, зачастую побуждающие к излишне активной хирургической тактике [28, 107, 108, 110, 109, 161, 162, 169].

Таким образом, узловой зоб - достаточно актуальная проблема во всем мире, и, конечно, в нашей стране, где тиреоидными расстройствами страдает около трети населения. Такая распространенность связана с йодной недостаточностью. Дефицит йода, способствующий нарушениям функционирования щитовидной железы, характерен для всех континентальных стран, и частота развития узловых образований ЩЖ в таких регионах много выше, чем в других.

Одной из серьезных проблем является особо высокая заболеваемость узловым зобом в старшей возрастной группе, сопровождающаяся угрозой развития функциональной автономии (ФА) щитовидной железы и/или сдавления структур шеи. ФА характеризуется продукцией тиреоидных гормонов,

независимой от регулирующих влияний гипофиза, и появлением и нарастанием симптомов тиреотоксикоза: необъяснимого субфебрилитета, суправентрикулярных аритмий, стенокардии, остеопороза, хронической ишемии головного мозга, умственной отсталости. Являясь заключительной стадией морфогенеза йоддефицитного зоба, ФА часто манифестируется тиреотоксикозом в пожилом и старческом возрасте, а его развитие ассоциируется с повышением смертности людей этой возрастной группы [30, 32, 34, 38]. В возрасте старше 60 лет тиреотоксикоз выявляется у 60% пациентов с многоузловым зобом, в среднем от выявления узлового зоба до развития клинических проявлений тиреотоксикоза проходит 17 лет [26, 79].

На фоне общей распространенности узлового зоба особое место занимает проблема распространенности его послеоперационных рецидивов [125]. До начала нашего века было принято мнение о предпочтительном выполнении субфасциальной субтотальной резекции ЩЖ, позволяющем снизить риск повреждения возвратных гортанных нервов и развития послеоперационного гипотиреоза из-за сохранения части железы. Эта тактика лечения узлового зоба привела к выполнению большого количества нерадикальных оперативных вмешательств на ЩЖ [30, 35, 117, 121].

По данным В.Г.Петрова с соавт. [57] через 10 лет после нерадикального вмешательства на ЩЖ частота выявленных рецидивов составляет 27%. Частота рецидивов опухолей ЩЖ в 3 раза меньше, чем частота рецидивов коллоидного зоба, что связывают с тотальным поражением тиреоидной ткани коллоидными изменениями. Наиболее высока частота рецидивов после резекции доли ЩЖ, она достигает 70%, меньшей частотой сопровождается гемитиреоидэктомия (20%) [57]. По данным других авторов также наиболее часты рецидивы после экономных операций по поводу многоузлового зоба, они составляют до 49% соответствующих наблюдений, и чаще всего диагностируются уже в первые 5-10 лет после вмешательства [1, 8, 15, 13, 47, 54, 77, 78, 166].

В опубликованных данных Американской Ассоциации Клинической Эндокринологии 2015 года доля пациентов с рецидивом среди больных,

оперированных по поводу узлового зоба, составляла 7,4%. В других представленных в литературе исследованиях эта цифра варьирует от 4,9-8% до 49% [5, 18, 20, 24, 36, 54]. Некоторые авторы отмечают не просто отсутствие снижения, но напротив, рост числа больных с рецидивным зобом [2, 6, 25, 57]

Таким образом, до настоящего времени рецидивный зоб является весьма распространенной патологией, характеризующейся своими особенностями, хотя специалисты пока не относят ее к самостоятельной форме заболевания [11, 55].

1.2. Патогенез развития рецидива узлового зоба

После нерадикальных операций в организме остается остаток тиреоидной ткани, в котором в большинстве случаев имеются микроскопические зоны аденоматозного роста. В последующем эти очаги подвергаются усиленной тиреотропной стимуляции, что в течение нескольких лет (обычно в первые до 10 лет) приводит к значимому росту узловых образований и клиническим проявлениям [14, 12, 116].

Кроме объема вмешательства, к основным причинам рецидивов относят неадекватность послеоперационной медикаментозной терапии [80]; морфологические факторы: исходное наличие множественных узлов, аденоматоз, диагноз аутоиммунного тиреоидита, имеющуюся склонность к пролиферативным процессам и кистозно-узловой дегенерации [46, 75, 81]; экологические (продолжение проживания в эндемическом районе и пр.), генетические [3, 5, 22, 24, 31]; некоторые выделяют дополнительные факторы риска рецидива (возраст, пол, отягощенная наследственность, стаж заболевания и пр. [53]).

Основную роль все же играет послеоперационный гипотиреоз, вызывающий усиленную тиреотропную стимуляцию [22, 75, 81], поэтому вероятность рецидива особенно велика в ситуации, когда пациент не получает адекватной заместительной гормональной терапии в послеоперационном периоде [5, 22, 31, 75, 81, 92]. Однако, при многоузловом зобе, по мнению большинства исследователей, является симптоматическим и неизбежно приводящим к рецидиву любое нерадикальное вмешательство [30, 102].

Высокая частота послеоперационных рецидивов узлового зоба отчасти связана также с постоянным увеличением количества оперативных вмешательств на ЩЖ и с улучшением диагностики с применением современной аппаратуры [41, 48].

У части больных отличие гистологической структуры первичного и повторного заболеваний свидетельствует о формировании новой патологии тиреоидной ткани [16, 63, 64, 67]. Вероятность развития рака щитовидной железы после органосохраняющих операций по поводу коллоидного зоба по различным данным колеблется от 1,1% до 3,5% [57, 77, 174] и даже более [54].

1.3. Проявления рецидивного узлового зоба

Клиническая картина при рецидивах аналогична таковой при неоперированном узловом зобе. Симптомы появляются только при развитии ФА и/или сдавления органов шеи. В случаях формирования тиреотоксикоза появляются эмоциональные и психические нарушения, аритмии, признаки недостаточности кровообращения. У пожилых больных часто отмечается выраженная психическая заторможенность, апатия, адинамия, остеопороз. Наиболее серьезную опасность представляют кардиальные эффекты тиреоидных гормонов, непосредственно укорачивающих рефрактерный период предсердных миоцитов, что ведет к развитию тахикардии и фибрилляции предсердий. Мерцательная аритмия повышает риск тромбоэмболических осложнений. Доказано увеличение риска ИБС, ОНМК и сердечно-сосудистой смертности при развитии гипертиреоза [156].

При больших размерах узлового зоба из-за локального давления на анатомические структуры шеи существует риск развития нарушений дыхания, глотания и фонации, и даже - обструкции дыхательных путей [69] и компрессии магистральных сосудов шеи [40, 73, 74]. В последнем случае снижается приток артериальной крови к головному мозгу, из-за чего могут появиться жалобы на утомляемость, слабость, головокружение и снижение памяти. При сдавлении внутренних яремных вен развивается нарушение оттока крови и появляются симптомы венозной энцефалопатии: снижение слуха, остроты зрения, ощущение

«пелены» и «мурашек» перед глазами, головные боли, чувство распирания в голове с «выталкиванием» глазных яблок.

1.4. Диагностические методы при рецидивном узловом зобе

Основным методом выявления рецидивных узловых образований ЩЖ является ультразвуковое исследование (УЗИ). Метод позволяет оценить расположение и объем тиреоидных остатков, обнаружить узловое образование и уточнить его характеристики. В настоящее время применяют В-режим (двухмерное серошкальное изображение в реальном времени) и доплерографию, получая изображение ткани щитовидной железы с кровотоком в режиме реального времени [66]. Для ультразвукового исследования щитовидной железы используют линейные датчики с частотой 7,5 и 10 МГц.

В настоящее время в выявлении узловых образований УЗИ заметно превосходит диагностические возможности сцинтиграфии, позволяя обнаружить кисты размером от 1 мм и солидные узловые образования от 2 мм [29, 73, 74].

В стандартном протоколе УЗИ отражают:

- расположение тиреоидных остатков каждой доли,
- суммарный объем ткани ЩЖ,
- топическое расположение и размеры узлов,
- форму образования,
- состояние краев образования,
- наличие капсулы (визуализируется как ободок вокруг узла),
- экзогенность ткани узла и экстранодулярной ткани,
- однородность структуры;
- наличие микрокальцинатов, которое свидетельствует о риске малигнизации образования;
- состояние регионарных лимфатических узлов;
- локализацию щитовидной железой относительно структур шеи, наличие топографических изменений.

УЗИ является предпочтительным методом контроля эффективности

лечения, позволяя точно и объективно оценить редукцию узлов, например, после применения малоинвазивных методик.

Для диагностики ФА при рецидивном узловом зобе основное значение имеет сцинтиграфия. Количественную сцинтиграфию обычно выполняют с технецием. Важным параметром является доля поглощенного радиофармпрепарата от общей дозы, введенной при исследовании. Для устранения влияния на величину поглощенной доли уровня поступления йода в организм, объема железы и возраста пациента, применяют супрессионную сцинтиграфию после приема тиреоидных гормонов. Это наиболее чувствительный метод диагностики ФА ЩЖ. Тироксин при супрессионной сцинтиграфии подавляет выработку ТТГ, вследствие этого изотоп захватывают преимущественно автономно функционирующие области ЩЖ.

Признаки ФА на сканограмме [37, 75]:

- наличие одиночного гиперфункционирующего «горячего» узла или множественных высокоактивных очагов, видимых при сцинтиграфии ЩЖ;
- низкая активность («молчание») неавтономной ткани в результате подавления продукции ТТГ избытком тиреоидных гормонов, секретлируемым гиперфункционирующими зонами;
- моно- или поликлональное происхождение автономных участков;
- сохранение чувствительности неавтономной ткани ЩЖ к стимулирующему действию ТТГ;
- более частое обнаружение очагов автономии при многоузловом зобе;
- более частое обнаружение очагов автономии у пожилых людей.

Рентгенография с контрастом и КТ используются в диагностике компрессии органов шеи.

Лабораторная диагностика при рецидивном узловом зобе включает определение показателей, представленных в Таблице 1.

- Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреоидных гормонов тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Т4 вырабатывается в большем количестве, но впоследствии преобразуется в трийодтиронин, являющийся более активным

гормоном.

- Тиреоглобулин (ТГ) - йодсодержащий белок, "маркер присутствия клеток щитовидной железы в организме", он вырабатывается только клетками ЩЖ и повышается в крови у пациентов с высокодифференцированной карциномой ЩЖ.

- Кальцитонин - полипептидный гормон, регулятор кальциево-фосфорного обмена. Синтезируется парафолликулярными или С-клетками щитовидной железы, а также в вилочковой и околощитовидных железах. Повышение уровня кальцитонина в крови является специфическим маркером медуллярного рака ЩЖ, при котором происходит мутация в С-клетках.

- Определение уровня антител к пероксидазе тиреоцитов (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) необходимо при диагностике аутоиммунного тиреоидита (АИТ), АТ-ТПО и АТ-ТГ выявляются у 85% пациентов с АИТ.

Таблица 1 - Лабораторные показатели

Показатель	Норма
ТТГ	0,34-5,6 мкМЕ/мл
Общий Т4	5,5 -11мкг/дл
Свободный Т4	0,54 — 1,2 нг/дл
Общий Т3	0,78 - 2,01 нг/мл
Свободный Т3	1,63 – 3,71пг/мл
Тиреоглобулин (ТГ)	< 50 нг/мл, при йодном дефиците - < 70 нг/мл после тиреоидэктомии - < 1 - 2 нг/мл
Кальцитонин	- иммуноферментный метод: у женщин – 0,07–12,97 пг/мл; у мужчин – 0,68–32,26 пг/мл; - иммунохемилюминесцентный метод: у женщин – 1,46 пмоль/л; у мужчин – 2,46 пмоль/л
АТ-ТГ	< 100 мЕД/л
АТ-рТГ	< 4 Ед/л
АТ-ТПО	< 100 мЕД/л («+/-» - 4-9 Ед/л, «+» - >9 Ед/л)

Тонкоигольная пункционно-аспирационная биопсия (ТПБ) под контролем УЗИ по рекомендациям Европейского консенсуса необходима для

дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний щитовидной железы [12, 87, 144].

По рекомендациям ААСЕ к показаниям к проведению ТПБ относятся:

- Узловые образования ЩЖ более 1 см в размерах;
- Узловые образования ЩЖ меньшего размера при наличии УЗ-признаков малигнизации;
- Узловые образования ЩЖ любого размера при наличии анамнестических, клинических или лабораторных симптомов рака ЩЖ [19].

При наличии у пациента нескольких узлов ЩЖ проводится ТПБ всех доступных узловых образований. При больших размерах узловых образований ТПБ производится мультифокально.

1.5. Лечение рецидивного узлового зоба

Все современные рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба авторитетных эндокринологических ассоциаций указывают, что динамическое наблюдение при ведении таких пациентов является предпочтительной тактикой [33, 88, 98]. Показания к лечению возникают при появлении симптомов сдавления и/или гипертиреоза (развитие ФА), то есть при так называемых симптомных узловых образованиях, а также при наличии косметических проблем [117]. Существует три основных метода лечения больных с узловым зобом: медикаментозное лечение, радиоiodтерапия и хирургическое лечение (в том числе малоинвазивные методики) [32, 85, 95].

Единого подхода к консервативному лечению узлового зоба в настоящее время не существует. Используются:

- монотерапия препаратами йода;
- комбинированная терапия препаратами йода и L-T4;
- тиреостатические операции.

Применение для лечения препаратов йода сопровождается риском декомпенсации ФА и поэтому не безопасно [124].

Супрессивная терапия L-T4 при узловом зобе не имеет такого хорошего

эффекта, как при диффузном зобе. Эффект наблюдается менее чем у трети больных, даже с узловыми образованиями размером менее 3 см. У лиц с длительным анамнезом и при наличии более крупных образований добиться их редукции длительным приёмом тиреоидных гормонов даже в супрессивных дозах не удаётся [9, 52, 67].

Кроме того, медикаментозная терапия супрессивными дозами тиреоидных гормонов имеет побочные эффекты, особенно в старческом возрасте. Ее назначают с целью частичного подавления продукции ТТГ, но это приводит к развитию субклинического тиреотоксикоза примерно в трети случаев, и у пожилых пациентов увеличивает риск развития остеопении и опасных аритмий [100]. Считается, что длительная терапия L-T4 не может использоваться у большинства пациентов с узловым зобом [102]. Тиреостатические препараты (тиамазол, пропилтиоурацил) для лечения симптомных узловых образований должны применяться пожизненно [100, 102], что небезопасно, так как их побочным эффектом является агранулоцитоз и анемия.

Во многих странах при узловом зобе широко применяется терапия радиоактивным I^{131} [94]. Но в отличие от стран Европы и США, в России Радиойодтерапия остается менее методом лечения. При наличии показаний к лечению пациентов с узловым зобом, в том числе рецидивным, основным методом лечения в нашей стране, остается хирургический [39, 65, 81, 82], в том числе с использованием эндовидеоскопических и робот-ассистированных технологий [23, 68, 69, 89, 90, 96, 97, 103, 106, 109, 110, 122]. Считается, что показаниями к хирургическому вмешательству при наличии узловых образований являются:

- выявление быстрого роста узла (щитовидной железы) при динамическом наблюдении - на 40–50% от предыдущего объема за год,
- подозрение на малигнизацию при оценке результатов ТАБ,
- синдром компрессии органов шеи,
- рецидивный тиреотоксикоз [36, 151].

При этом частота осложнений повторных операций в 3-7 раз выше, чем при

вмешательствах на неоперированной ЩЖ [9, 52, 67, 93, 99, 118, 145]. После перенесенной ранее операции в области шеи всегда имеются нарушения анатомии различной выраженности, а тиреоидный остаток находится в рубцово-спаечном процессе с вовлечением крупных сосудов, возвратного гортанного нерва, околотитовидных желез, мягких тканей шеи. Также отмечается, что при рецидивном зобе узлы часто располагаются фрагментарно, и их трудно обнаружить в ходе интраоперационной ревизии рубцовых тканей [54]. Ультразвуковое исследование щитовидной железы не позволяет дифференцировать рубцовые фиброзные ткани, и какие-то особенности могут быть выявлены только при выполнении МРТ [43]. Все это обуславливает значительные технические сложности повторных вмешательств по поводу рецидивов узлового зоба.

Таким образом, операции при рецидивном зобе технически сложны и требуют высокой квалификации хирурга [15, 18, 65, 163]. Проблемы могут возникнуть при поиске остатка ткани ЩЖ и при выделении из рубцов сосудов, возвратного гортанного нерва и околотитовидных желез. Повреждение этих структур вызывает развитие дисфонии, дисфагии, нарушений дыхания, стойкого гипопаратиреоза. Повреждение возвратного нерва и стойкий гипопаратиреоз плохо компенсируются консервативно, обуславливают увеличение длительности реабилитационного периода, снижение качества жизни пациентов и значительный рост затрат на их лечения [116, 168].

По отечественным данным 2013 года [78], частота травмы возвратного нерва после повторных операций на щитовидной железе составляет 4,4%, частота ранних кровотечений – 2,2%, частота развития гипопаратиреоза – 4,4%. По данным [54] частота травмы возвратного нерва достигает 7%, частота повреждения внутренней яремной вены – 1%, частота гипопаратиреоза – 3%. По данным [9] частота травмы возвратного или верхнегортанного нервов достигает 10%, частота гипопаратиреоза превышает 10%. Friedrich с соавт. после анализа результатов более 700 операций опубликовал следующие данные: необратимое повреждение нерва произошло в 2,1% случаев при нерезидивном узловом зобе, в

11,7% - при рецидивирующем зобе и в 10,1% - при раке щитовидной железы. То есть частота этого осложнения при операциях по поводу рецидивов увеличивалась почти в 6 раз и даже превышала таковую при раке ЩЖ [113]. В отдельных исследованиях приводятся и гораздо более высокие цифры частоты травмы возвратного нерва - 22% [47]. При этом частота инфекционных осложнений после операций на ЩЖ невысока (около 0,3% [153]).

Помимо риска специфических хирургических осложнений, проблемой при повторных операциях на ЩЖ является высокий анестезиологический риск. Как правило, это пациенты пожилого и старческого возраста, их коморбидный фон включает ишемическую болезнь сердца, аритмии, хроническую ишемию головного мозга и другую серьезную сопутствующую патологию. [17, 26, 30, 39, 42, 83, 123]. Еще одним распространенным осложнением оперативного лечения является обострение остеохондроза шейного отдела позвоночника, связанное с положением больного на операционном столе с запрокинутой назад головой, по данным [83] оно регистрируется у большинства пациентов.

Однако у большинства пациентов консервативная терапия не останавливает рост рецидивного узла, возникает угроза осложнений и встает вопрос об оперативном лечении. Профилактика послеоперационных рецидивов и осложнений остается наиболее обсуждаемой в литературе проблемой хирургической тиреоидологии [22, 40, 49, 50, 51, 55].

Альтернативой традиционной операции на ЩЖ является применение малоинвазивных методик, таких как диатермокоагуляция, криодеструкция, радиочастотная абляция [12, 14, 21, 68, 91, 101, 104, 126, 127, 129, 130, 132, 134, 139, 147, 148, 149, 155, 167, 172], лазерная абляция [8, 84, 115, 136, 137, 139, 143, 147, 154, 165], склеротерапия [9, 10, 56, 72, 147], а также их комбинации. Использование малоинвазивных вмешательств позволяет существенно снизить риск осложнений, обусловленных повреждением нервов и сосудов, а также избежать гипотиреоза за счет сохранения интактной ткани ЩЖ.

Все малоинвазивные методики обеспечивают контролируемое локальное воздействие на патологический очаг, приводящее к разрушению ткани узловых

образований без высокого риска осложнений [133, 135]. Процедуры воздействия на очаг могут выполняться амбулаторно, что является дополнительным плюсом этих методов лечения [138]. Рецидивный узловой зоб с послеоперационными осложнениями, по мнению многих авторов, является одним из показаний к использованию миниинвазивных технологий.

В литературе имеются пока не очень многочисленные работы, в которых представлены результаты лазерной и радиочастотной абляции при рецидивном узловом зобе [141, 142, 176], при том, что методы все активнее используют при нерезидивных узлах ЩЖ, и даже при их злокачественной природе [170, 175]. Физические методы воздействия требуют наличия специального оборудования и соблюдения техники безопасности при работе с ним [31, 85], потенциально они несут риск опасных для жизни осложнений, в литературе представлены сообщения о случаях повреждения органов шеи во время абляции узла [61, 105]. Поэтому наиболее широко используются методы химического воздействия на узлы ЩЖ, обеспечивающие деструкцию образований путем прицельного - под контролем УЗИ, введения препарата (склерозанта) в ткань узла.

1.6. Склерозирующее лечение рецидивного зоба

Достоинством склеротерапии является дешевизна и амбулаторный характер лечения, при лечении нерезидивного зоба она давно зарекомендовала себя как достаточно эффективный и безопасный метод. Наиболее широко распространено использование в качестве склерозанта этанола 96%.

При введении этанола в ткани узла и в окружающей его ткани щитовидной железы проходят характерные этапные изменения, которые хорошо изучены. В течение первых 24 часов наблюдаются процессы альтерации. Через неделю регистрируется утрата структуры фолликулов и выраженная инфильтрация тканей в месте введения склерозанта [158]. Многие тиреоциты находятся в состоянии некроза и некробиоза - картина подострого тиреоидита. Через 3 недели на фоне сохраняющейся выраженной воспалительной реакции формируется рубцовая ткань. Через месяц воспалительные признаки в зоне введения менее

выражены, хотя отек сохраняется, обнаруживаются склеротические изменения и начало регенераторных процессов, участок некроза замещается рубцовой тканью. В окружающей тиреоидной ткани воспалительные изменения не обнаруживаются. Еще через месяц в зонах введения этанола формируются инкапсулированные грануляционные образования вокруг участков некроза.

В литературе представлены многочисленные данные, свидетельствующие, что после введения этанола в ткань узла в большинстве случаев растет уровень тиреоидных гормонов (преимущественно свободного Т4) и антител к тиреоглобулину и микросомальному антигену, этот транзиторный рост является следствием разрушения тиреоидной ткани [160, 164].

Таким образом, введение склерозанта (этанола) в тиреоидную ткань приводит к ее деструкции, что сопровождается формированием очага некроза, окруженного зоной асептического воспаления, и со временем – в среднем через месяц, замещающегося рубцом. Иногда и через год сохраняются воспалительные изменения в виде лимфоцитарной инфильтрации зоны рубца, однако изменений, характерных для малигнизации, в зоне введения этанола никогда не выявлялось.

Также не сообщалось о серьезных трудностях при выполнении хирургических вмешательств на ЩЖ после перенесенной склеротерапии.

Несмотря на минимальную инвазивность, при выполнении склеротерапии этанолом узловых образований ЩЖ возможно развитие осложнений. Чаще всего регистрируются невыраженные и преходящие эффекты, по данным разных исследователей, в 0,5% - 5% случаев [133, 135]. Наиболее часто отмечается болезненность процедуры, реже - подъем температуры; локальная гематома; обширная гематома шеи; транзиторная дисфония и дисфагия; появление клинических симптомов тиреотоксикоза; транзиторный гипотиреоз; появление в крови антитиреоидных антител.

Локальная болезненность в месте инъекции встречается у 70-90% пациентов, кратковременный подъем температуры после выполнения склеротерапии - у 1-22%, парез возвратного нерва с возникновением осиплости голоса продолжительностью от нескольких минут до нескольких месяцев

встречается у 4-6% больных. В большинстве опубликованных исследований это осложнение вообще не описано [140, 146]. Случаев повреждения возвратного гортанного нерва с развитием паралича также не описано.

В большинстве опубликованных исследований частота появления симптомов тиреотоксикоза после склеротерапии этанолом не превышает 1%, однако по некоторым данным у пациентов с функциональной автономией она может достигать 38% [164, 177], и зарегистрировано даже развитие тиреотоксического криза [34]. Повышение уровня антитиреоидных антител встречается в 0-1% случаев [159], транзиторный гипотиреоз - в 0-3% [150], образование небольших гематом - в 1,8% случаев. К очень редким событиям относится образование кожного свища [86] и обширных кровоизлияний [150].

При рецидивном зобе этанол 96% применялся в качестве склерозанта в нескольких исследованиях, в работах [9, 157] приводятся данные, что через год терапии средний объем рецидивного узла уменьшался до 32% и до 50% от исходного, соответственно. Но хорошие результаты были получены при рецидивах с коротким анамнезом. При коротком анамнезе фиброз в паренхиме узловых образований обычно слабо выражен (это подтверждает однородный гипоехогенный характер узла на сонограмме), а жесткая капсула и кальцинаты отсутствуют. В этих условиях возможна эффективная редукция узла при склеротерапии. Узловые рецидивные образования, существующие более 3-4 лет, обычно характеризуются выраженными склеротическими изменениями, толстой плотной капсулой, наличием множественных очагов фиброза и кальциноза, и плохо поддаются склерозированию [10].

По данным других авторов этанол обеспечивает эффективность склеротерапии кистозных узлов, но демонстрирует совсем низкую эффективность относительно редукции солидных узлов – менее 17%. Кроме того, процедура склерозирования при использовании этанола является достаточно болезненной. За один сеанс допускается введение не более объема этанола не более 20–30% от объёма узла и не более 3–4 мл даже в самые крупные узлы, при введении большего объема существует риск развития выраженной воспалительной реакции

и проникновения этанола через капсулу образования с повреждением интактных тканей [9].

В последние годы в качестве склерозанта широко используется полидоканол (этоксисклерол – зарегистрирован в РФ с 2009г, ссылка на гос. реестр:

<http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=Этоксисклерол&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1%2c2%2c3%2c4%2c5%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>). Препарат применяется не только в склеротерапии варикозных вен, но и в различных других областях медицины – для склерозирования вен пищевода [111], кист селезенки [114] и почек [128], венозных [152] и артериовенозных мальформаций [112]. Отдельные исследования посвящены применению полидоканола при лечении узлового зоба.

В качестве склерозанта полидоканол обладает более высокой эффективностью, чем этанол, по отношению к редукции рецидивных узлов и ликвидации функциональной автономии, а также более хорошей переносимостью и безопасностью [45, 44, 58, 70, 71]. Однако возможность склеротерапии полидоканолом рецидивных узловых образований пока изучена недостаточно. До настоящего исследования в доступной литературе публикации, посвященные склерозированию рецидивных узлов полидоканолом, отсутствовали.

Таким образом, в настоящее время в нашей стране основным методом лечения пациентов с рецидивным узловым зобом с наличием показаний к лечению является оперативный. При этом частота осложнений операций из-за сложностей вмешательств и коморбидного фона пациентов неприемлемо высока. Склеротерапия является хорошей альтернативой хирургическому вмешательству при узловом зобе. Однако склеротерапия этанолом демонстрирует недостаточную эффективность при лечении рецидивов, плохую переносимость (болевой синдром) и определенный риск осложнений, что обуславливает актуальность исследования возможностей лечения рецидивов узлового зоба с использованием склеротерапии полидоканолом.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена по плану основных направлений научной деятельности ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на кафедре общей хирургии лечебного факультета (зав. кафедрой - д.м.н., профессор Г.В. Родоман) на клинической базе ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗМ в период с 2015 по 2020 год.

Дизайн: проспективное клиническое открытое нерандомизированное исследование.

Автор приносит глубокую благодарность всем коллегам, принимавшим участие в выполнении данной работы.

2.1. Клинический материал

Для решения задач исследования с использованием критериев включения и исключения из исследования было набрано 3 группы больных с узловым зобом. Всего было обследовано и пролечено 80 пациентов с этой патологией ЩЖ. Показания к лечению были аналогичны во всех 3 группах.

Группа исследования (30 пациентов с рецидивным узловым зобом)

Пациентам этой группы проводилась склеротерапия полидоканолом.

Критериями включения являлись:

1. Верифицированный диагноз рецидивного узлового зоба (обнаружение узловых образований при УЗИ у пациента, ранее оперированного на ЩЖ).
2. Рост узла с размерами не менее 2 см или с увеличением не менее, чем на 40–50% от предыдущего объема за год, и/или развитие функциональной автономии, и/или появление начальных признаков компрессии органов шеи (жалобы на дискомфорт при глотании, охриплость голоса, покашливание).

Диагноз функциональной автономии подтверждали при выполнении сцинтиграфии щитовидной железы: наличие одного или нескольких «горячих» узлов.

3. По данным цитологического исследования материала, полученного при ТПБ, морфологическое строение коллоидного или коллоидно-кистозного зоба или картина тиреоидита, отсутствие подозрений на опухоль.

4. Отсутствие повышения кальцитонина более 2 пмоль/л или повышение тиреоглобулина более 50 нг/мл.

5. Согласие пациента на участие в исследовании и применение этого вида лечения.

Критериями исключения пациента с рецидивным узловым образованием из исследования являлись:

1. Бессимптомные узлы с отсутствием значимого роста и гормональных нарушений.

2. Подозрение на злокачественность узлового образования при УЗИ.

3. Повышение кальцитонина более 2 пмоль/л или повышение тиреоглобулина более 50 нг/мл.

4. Обнаружение при цитологическом исследовании материала, полученного при ТПБ, опухолевых клеток.

5. Наличие выраженных признаков компрессии органов шеи (нарушение глотания твердой пищи, одышка, симптомы сдавления магистральных сосудов шеи).

6. Индивидуальная непереносимость полидоканола.

7. Отказ пациента от участия в исследовании или от применения этого вида лечения.

В исследование включались пациенты с любым тиреоидным статусом и любым размером узлов при условии удовлетворения всех критериев.

Характеристика пациентов представлена в Таблице 2.1.1. Среди пациентов преобладали женщины старше 60 лет. Длительность заболевания чаще не превышала 10 лет, но в отдельных случаях достигала 20 лет. У 18 из 30 пациентов группы исследования имелись узлы в тиреоидных остатках с 2 сторон, у 12 пациентов – с одной. Всего было склерозировано 48 узлов, максимальный линейный размер которых варьировал от 10 до 64 мм, в среднем составляя $23,6 \pm 1,4$ мм (медиана - 22 мм). Все узловые образования имели размеры не менее 1 см, из них 19% - более 3 см.

Таблица 2.1.1 - Характеристика больных группы исследования

Количество пациентов	Возраст (лет)	Пол женский/мужской	Гормональный статус	Исходный размер узлов (мм)	Исходный объем остатка ЩЖ (см ³)	ТПБ
30	От 56 до 78 67,2±1,0	93,3% / 6,7%	Эутиреоз 90%, ФА 10% Т4св. 5,2±2,6нг/дл ТТГ 1,51±0,15 мкМЕ/мл	От 10 до 64 23,6±1,4	От 8,5 до 46,7 22,6±1,7	Цитологическое заключение – Bethesda II (Коллоидный зоб 83,3%, киста 13,3%, АИТ 3,3%)

По результатам тонкоигольной пункционной биопсии (ТПБ) узловых образований во всех случаях диагноз был доброкачественным (Bethesda II), чаще всего выявлялся коллоидный зоб, зарегистрирован также аутоиммунный тиреоидит - в 1 случае, коллоидный зоб с кистообразованием - в 4 случаях.

Показанием к лечению в 10% случаев явилось развитие ФА (у 2 больных сочетавшееся с признаками компрессии органов шеи), в 23% случаев - появление признаков компрессии органов шеи (жалобы на дискомфорт при глотании), сопровождавшее рост узлов, и в остальных 67% случаев - бессимптомный рост узловых образований.

Сопутствующая патология имела место в 100% случаев, она была представлена ишемической болезнью сердца, мерцательной аритмией, гипертонической болезнью, бронхиальной астмой, ХОБЛ.

Терапию тироксином перед включением в исследование получало 40% пациентов.

1 группа сравнения (30 пациентов с неоперированным узловым зобом)

Пациентам этой группы также проводилась склеротерапия полидоканолом.

Критериями включения являлись:

1. Верифицированный диагноз узлового зоба (обнаружение узловых образований при УЗИ).
2. Отсутствие в анамнезе операций на ЩЖ.
3. Рост узла с размерами не менее 2 см или с увеличением не менее, чем на

40–50% от предыдущего объема за год, и/или развитие функциональной автономии, и/или появление начальных признаков компрессии органов шеи (жалобы на дискомфорт при глотании, охриплость голоса, покашливание).

Диагноз функциональной автономии подтверждали при выполнении скинтиграфии щитовидной железы: наличие одного или нескольких «горячих» узлов.

4. По данным цитологического исследования материала, полученного при ТПБ, морфологическое строение коллоидного или коллоидно-кистозного зоба или картина тиреоидита, отсутствие подозрений на опухоль.

5. Отсутствие повышения кальцитонина более 2 пмоль/л или повышение тиреоглобулина более 50 нг/мл.

6. Согласие пациента на участие в исследовании и применение этого вида лечения.

Критериями исключения пациента с нерезидивным узловым образованием из исследования являлись:

1. Бессимптомные узлы с отсутствием значимого роста и гормональных нарушений.

2. Подозрение на злокачественность узлового образования при УЗИ.

3. Повышение кальцитонина более 2 пмоль/л или повышение тиреоглобулина более 50 нг/мл.

4. Обнаружение при цитологическом исследовании материала, полученного при ТПБ, опухолевых клеток.

5. Наличие выраженных признаков компрессии органов шеи (нарушение глотания твердой пищи, одышка, симптомы сдавления магистральных сосудов шеи).

6. Индивидуальная непереносимость полидоканола.

7. Отказ пациента от участия в исследовании или от применения этого вида лечения.

В исследование включались пациенты с любым тиреоидным статусом и любым размером узлов при условии удовлетворения всех критериев.

Характеристика пациентов представлена в Таблице 2.1.2. Длительность анамнеза заболевания варьировала от 2 до 30 лет.

Таблица 2.1.2 - Характеристика больных 1 группы сравнения

Количество пациентов	Возраст (лет)	Пол женский/ мужской	Гормональный статус	Исходный размер узлов (мм)	Исходный объем ЩЖ (см ³)	ТПБ
30	От 24 до 72 53,6±2,5 *	93,3%/ 6,7%	Эутиреоз 53,3%, ФА 46,7% *	От 5 до 74 24,6±2,5	От 10 до 88 29,4±4,6	Цитологическое заключение – Bethesda II (Коллоидный зоб 90,0%, киста 10,0%)

* отмечены достоверные различия с группой исследования ($p < 0,05$)

Большую часть пациентов, как и в группе исследования, составили лица женского пола, однако возраст больных был меньше, чем в группе исследования, разница составила почти 14 лет. Существенно чаще, чем в группе исследования показанием к склеротерапии явилось развитие функциональной автономии ЩЖ (47% против 10%). Исходные размеры узловых образований не имели различий.

Из 30 пациентов 1 группы сравнения у 18 имелись узлы в тиреоидных остатках с 2 сторон, у 12 пациентов – с одной. Всего склеротерапии было подвергнуто 48 узлов максимальным линейным размером от 5 до 74 мм, в среднем 24,6±2,5 мм (медиана - 21 мм). 27% узловых образований имели размеры более 3 см. По результатам тонкоигольной пункционной биопсии узловых образований во всех случаях диагноз был доброкачественным (Bethesda II): в 10,0% случаев у пациентов был выявлен коллоидный зоб с кистообразованием, во всех остальных случаях – коллоидный зоб.

Показанием к лечению в 47% случаев явилось развитие ФА, в 13% случаев - появление признаков компрессии органов шеи (жалобы на дискомфорт при глотании), сопровождавшее рост узлов, и в остальных 40% случаев - бессимптомный рост узловых образований.

Сопутствующая патология была выявлена у 93% больных, она включала ишемическую болезнь сердца, мерцательную аритмию, гипертоническую болезнь,

бронхиальную астму, ХОБЛ, сахарный диабет. Терапию тироксином перед включением в исследование получало 43% пациентов.

2 группа сравнения (20 пациентов с рецидивным узловым зобом)

Пациенты этой группы были оперированы - всем выполнена экстирпация тиреоидных остатков.

Критериями включения являлись:

1. Верифицированный диагноз узлового зоба (обнаружение узловых образований при УЗИ у пациента, ранее оперированного на ЩЖ).

2. Рост по крайней мере одного узла из имеющихся с размерами не менее 2 см или с увеличением не менее, чем на 40–50% от предыдущего объема за год, и/или развитие функциональной автономии, и/или симптомы компрессии органов шеи.

Диагноз функциональной автономии подтверждали при выполнении скинтиграфии щитовидной железы: наличие одного или нескольких «горячих» узлов.

3. По данным цитологического исследования материала, полученного при ТПБ, морфологическое строение коллоидного или коллоидно-кистозного зоба или тиреоидит, отсутствие подозрений на опухоль.

4. Отсутствие повышения кальцитонина более 2 пмоль/л или повышение тиреоглобулина более 50 нг/мл.

5. Согласие пациента на участие в исследовании и применение этого вида лечения.

Критериями исключения пациента с рецидивным узловым образованием из исследования являлись:

1. Бессимптомные узлы с отсутствием значимого роста и гормональных нарушений.

2. Подозрение на злокачественность узлового образования при УЗИ.

3. Повышение кальцитонина более 2 пмоль/л или повышение тиреоглобулина более 50 нг/мл.

4. Обнаружение при цитологическом исследовании материала, полученного

при ТПБ, опухолевых клеток.

5. Наличие противопоказаний к выполнению хирургического вмешательства.

6. Отказ пациента от участия в исследовании или от применения этого вида лечения.

Первоначально во 2 группу сравнения планировалось включить 30 пациентов, однако предварительный анализ результатов оперативного лечения больных с рецидивным зобом выявил достоверно и значительно более высокую частоту осложнений, чем в группе исследования. В связи с этим по этическим соображениям в группу оперативного лечения в дальнейшем включали только пациентов с выраженными признаками компрессии органов шеи, у которых имелось нарушение глотания твердой пищи и/или одышка и/или симптомы сдавления магистральных сосудов шеи). У таких пациентов невозможно применение склеротерапии из-за длительности этого вида лечения. Всего во 2 группу сравнения было включено 20 пациентов.

Характеристика пациентов представлена в Таблице 2.1.3. Большинство составили женщины старше 60 лет. У 65% пациентов длительность заболевания не превышала 10 лет, но встречались случаи с анамнезом до 26 лет.

Таблица 2.1.3 - Характеристика больных 2 группы сравнения

Количество пациентов	Возраст (лет)	Пол женский/ мужской	Гормональный статус на момент операции	Исходный размер узлов (мм)	Исходный объем остатка ЩЖ (см ³)	ТПБ
20	От 52 до 78 65,7±1,7	95,0%/ 5,0%	Эутиреоз 100%	От 10 до 82 35±2,6 *	От 25 до 63 43,2±2,5 *	Цитологическое заключение - Bethesda II (Коллоидный зоб 90,0%, АИТ 10,0%)

* отмечены достоверные различия с группой исследования ($p < 0,05$)

Из 20 пациентов группы 2 группы сравнения у 18 были выявлены узлы в тиреоидных остатках с 2 сторон, у 2 пациентов – с одной. Узлы имели линейные размеры от 10 до 82 мм, в среднем 35,0±2,6 мм, что больше, чем в группе

исследования на $11,4 \pm 2,8$ мм ($p < 0,001$). Узлы более 3 см имели место в 66% случаев. Объем тиреоидных остатков варьировал от 25 до 63 см³, в среднем составляя $43,2 \pm 2,5$ см³ (больше, чем в группе исследования на $20,6 \pm 2,9$ см³, $p < 0,001$). Данные различия с группой исследования являлись прямым следствием того факта, что в группу оперативного лечения были включены преимущественно пациенты с выраженными признаками компрессии органов шеи, которая в большинстве случаев развивается при наличии узлов больших размеров.

По результатам тонкоигольной пункционной биопсии (ТПБ) узловых образований во всех случаях диагноз был доброкачественным (Bethesda II): в 90,0% случаях был выявлен коллоидный зоб и в 10,0% - тиреоидит. Послеоперационное гистологическое заключение во всех случаях подтвердило доброкачественный диагноз, но показало наличие в 7 случаях тиреоидита и в 1 – аденомы на фоне коллоидного зоба.

Показанием к лечению в 60% случаев явилось развитие компрессии органов шеи, в 40% случаев – быстрый рост бессимптомных узловых образований, при этом у 3 из 8 пациентов с ростом узлов имела место функциональная автономия ЩЖ (всего по группе ФА – у 15%). К моменту оперативного вмешательства у всех пациентов с ФА имела место компенсация, они находились в эутиреоидном состоянии).

Сопутствующая патология имелаась у 100% больных, она была представлена ишемической болезнью сердца, мерцательной аритмией, гипертонической болезнью, бронхиальной астмой, ХОБЛ, СД. Терапию тироксином на момент включения в исследование получало 40% пациентов.

Все пациенты оперированы в радикальном объеме – экстирпация тиреоидных остатков.

Имеющиеся различия групп явились ожидаемым следствием различий нозологий (рецидив – отсутствие рецидива) и подхода к выбору метода лечения (наиболее агрессивный метод использовался преимущественно при невозможности применения менее агрессивного).

Особенности всех трех групп пациентов суммированы в Таблице 2.1.4.

Таблица 2.1.4 - Сравнительная характеристика групп больных

Группа	Возраст (лет)	Пол женский	Размер узлов (мм)	Исходный объем ЩЖ или остатка ЩЖ (см ³)	Морфология
Группа исследования (30)	67,2±1,0	93,3%	От 10 до 64 23,6±1,4 Более 3см – 18,8%	От 8,5 до 46,7 22,6±1,7	Цитологическое заключение – Bethesda II (Коллоидный зоб 83,3%, киста 13,3%, тиреоидит 3,3%)
1 группа сравнения (30)	53,6±2,5 *	93,3%	От 5 до 74 24,6±2,5 Более 3см – 27,1%	От 10 до 88 29,4±4,6	Цитологическое заключение – Bethesda II (Коллоидный зоб 90,0%, киста 10,0%)
2 группа сравнения (20)	65,7±1,7	95,0%	От 10 до 82 35±2,6 Более 3см – 65,8% *	От 25 до 63 43,2±2,5 *	Гистологическое заключение: (Коллоидный зоб 60,0%, +аденома 5,0%, тиреоидит 35,0%)

* отмечены достоверные различия с группой исследования ($p < 0,05$)

В 1 группе сравнения, состоящей из пациентов с рецидивным зобом, был закономерно меньше возраст пациентов. Во 2 группе сравнения, где применялось оперативное лечение, основным показанием к лечению являлось развитие компрессии органов шеи, поэтому узловые образования чаще имели большие размеры, чем в группе исследования. Так как последнее обстоятельство может оказывать влияние на частоту развития осложнений лечения, для корректного сравнения частоты осложнений при склеротерапии и оперативном лечении рецидивного зоба из группы исследования была выделена подгруппа пациентов, имеющих узловые образования не менее 25 мм. Соответствующая сравнительная

характеристика представлена в Таблице 2.1.5, пациенты этих групп не имели достоверных различий по возрасту, полу и размеру узлов.

Таблица 2.1.5 - Характеристика групп больных, использовавшихся для сравнения частоты осложнений малоинвазивного и традиционного хирургического лечения рецидивного зоба

Группа	Возраст (лет)	Пол женский	Размер узлов (мм)
Группа исследования – пациенты с узлами 25 мм и более (20)	66,7±1,2	90,0%	От 25 до 64 32,2±1,9
2 группа сравнения (20)	65,7±1,7	95,0%	От 10 до 82 35,0±2,6

2.2. Методы исследования

Схема обследования перед включением в исследование включала: опрос, осмотр больного, ультразвуковое исследование щитовидной железы и лабораторные показатели. Определяли уровень ТТГ и тиреоидных гормонов, для исключения злокачественного процесса – уровень кальцитонина и тиреоглобулина. Всем выполняли ТПБ с последующим цитологическим исследованием. Перед каждым следующим курсом лечения производили сбор жалоб, осмотр, УЗИ щитовидной железы, определение уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. Сцинтиграфию ЩЖ выполняли только больным с ФА – первый раз до лечения и второй раз через 1 год.

Обследование пациентов 2 группы сравнения в предоперационном периоде дополнительно включало необходимый операционный минимум. После операции для подбора заместительной терапии проводилось неоднократное определение уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. УЗИ требуется пациентам после радикальной операции только при выявлении в крови тиреоглобулина (маркер наличия ткани щитовидной железы в организме), тогда для определения объема ткани проводится УЗ-диагностика, сцинтиграфия по показаниям.

Уровень болевых ощущений оценивали с помощью 10-балльной шкалы ВАШ.

Во 2 группе сравнения оценивали риск оперативного вмешательства по Detsky (2006 г.).

Лабораторные методы

Измерение концентрации тироксина (Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ) в крови выполняли радиоиммунологическим и иммунофлюоресцентным методами.

Инструментальные методы

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА

Ультразвуковые исследования ЩЖ проводили аппаратами Mindray DC-40 и GE LOGIC F6 с использованием линейного датчика частотой 7,5 МГц в В-режиме сканирования, при необходимости с цифровом увеличением изображения (ZOOM). Позиция пациента - на спине, голова запрокинута назад с помощью валика под плечами.

Оценивали топографию узловых образований, их форму и размеры, эхогенность, эхоструктуру, четкость контуров (Рисунок 2.2.1), интра- и перинодулярный кровоток. Объем узловых образований рассчитывался как произведение всех линейных размеров узла, умноженное на коэффициент поправки на эллипсоидность Хигедуса (0,479).

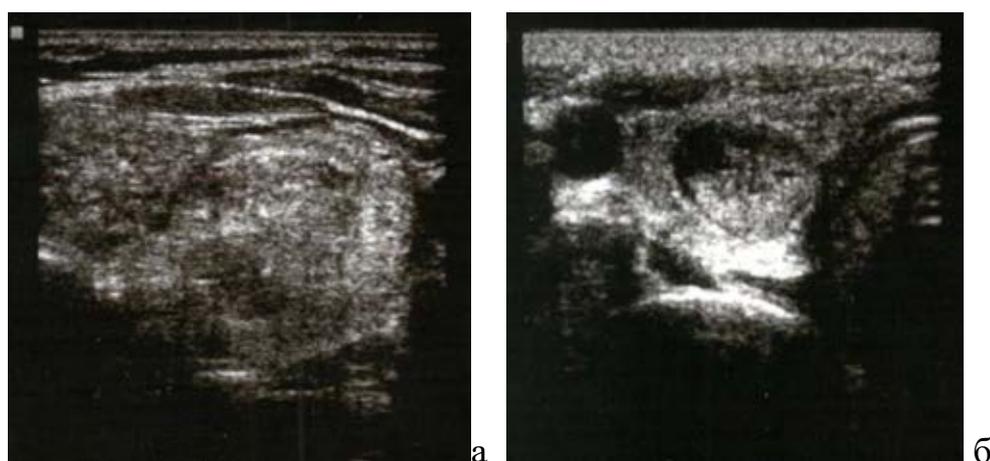


Рисунок 2.2.1. - Узловые образования ЩЖ на эхограмме:

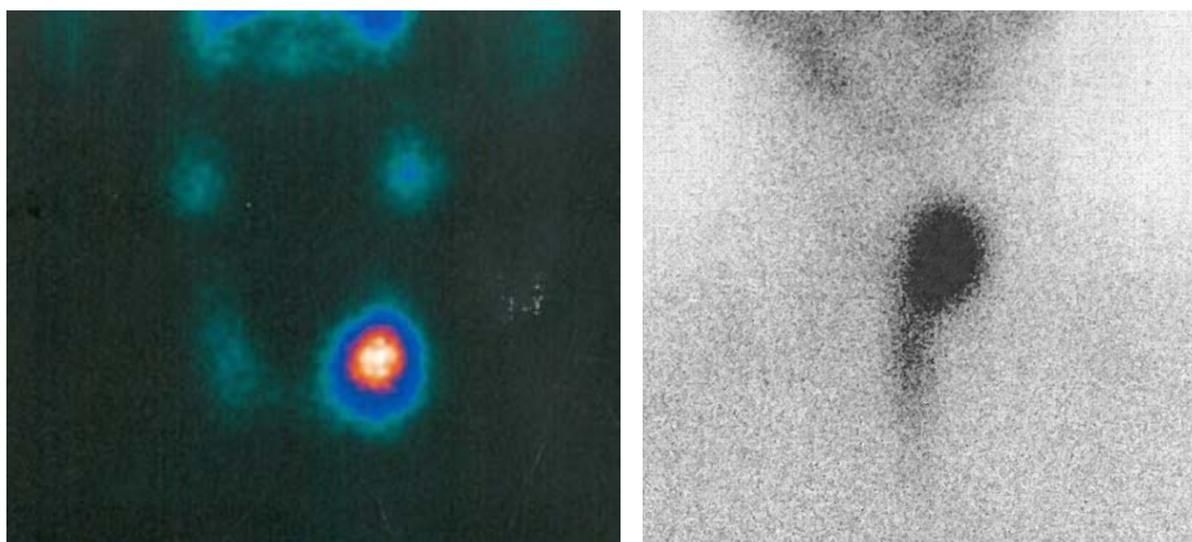
а – узел неоперированной доли ЩЖ,

б - узел тиреоидного остатка после субтотальной резекции ЩЖ.

При обнаружении жидкостных участков в узле определяли степень кистозной дегенерации. После визуализации лимфоузлов шеи оценивали наличие признаков их воспалительной и опухолевой трансформации.

СЦИНТИГРАФИЯ ЩЖ

Пациентам с ФА выполняли сцинтиграфию щитовидной железы с Тс99м. Оценивали активность узловых образований по степени накопления препарата в ткани узла. Образование оценивали как «горячее», если накопление препарата было активнее, чем в окружающей ткани щитовидной железы, и на сканограмме такой узел выглядит более ярким (Рисунок 2.2.2). Образование оценивали как «холодное», если накопление препарата в нем было снижено или отсутствовало. Образование оценивали как «теплое», если накопление в нем препарата было таким же, как в окружающей ткани щитовидной железы.



а

б

Рисунок 2.2.2. - Сцинтиграфия с использованием Тс99м

а,б - Горячие узлы тиреоидного остатка слева - функциональная автономия ЩЖ.

ТПБ ПОД КОНТРОЛЕМ УЗИ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ЦИТОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ

Исследование проводили в положении больного на спине с валиком под лопатками, опущенными плечами и запрокинутой головой. Переднюю

поверхность шеи обрабатывали раствором антисептика. Анестезию не использовали. Под УЗ-контролем определяли в узле зону наименьшей васкуляризации, куда вводили иглу 21G. Конец иглы визуализировали на экране, после чего производили аспирации. Аспират, содержащий клеточный материал, наносили на предметные стекла и шлифованным стеклом для производства мазков сразу распределяли его по поверхности стекла тонким слоем.

Если в аспирате содержалось большое количество крови, процедуру повторяли. После аспирации области пункций плотно придавливали ватными шариками с раствором антисептика в течение 15 минут для профилактики образования гематом.

Мазки высушивали и направляли на цитологическое исследование.

Цитологическое исследование, позволяющее установить природу узлового образования (Рисунок 2.2.3), производилось в лаборатории МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России (зав. отделением Волченко Н.Н.). Пациенты с морфологической картиной аденомы и рака щитовидной железы исключались из исследования.

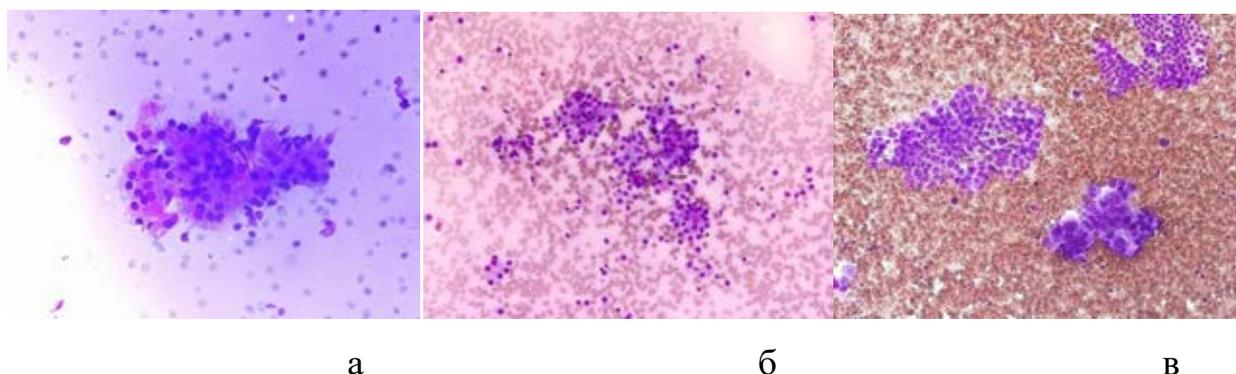


Рисунок 2.2.3. - Цитологическая картина: а – коллоидного зоба, б – фолликулярной аденомы, в – папиллярного рака щитовидной железы. Окраска по Папенгейму.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ при необходимости выполнялись на аппаратах SHIMADZU SONIALVISION G4 (Япония), «МЕДИКС-Р-АМИКО» (Россия).

2.3. Системы балльной оценки

1. Интенсивность болевых ощущений оценивали с применением шкалы Visual Analogue Scale (ВАШ).

На концах десятисантиметровой линейки наносят отметки: «боли нет» и «максимальная предствимая боль». Больной ставит метку на шкале соответственно интенсивности испытываемой в данный момент боли. Врач оценивает полученное значение по сантиметровым делениям, нанесенным на обратной стороне линейки. Изменение интенсивности боли в динамике считается значимым, если оно превышает 13 мм.

2. Риск оперативного вмешательства оценивали по шкале **Detsky** (Таблица 2.3.1).

Таблица 2.3.1 - Оценка риска кардиальных осложнений при внесердечных операциях (Detsky 2006 г.)

Критерии оценки	баллы
возраст старше 70 лет	5
инфаркт миокарда в последние 6 месяцев	10
инфаркт миокарда давностью более 6 месяцев	5
стенокардия напряжения	
- Класс III	10
- Класс IV	20
нестабильная стенокардия в течение 6 месяцев	10
альвеолярный легочный отек	
- в течение одной недели	10
- когда-либо	5
подозреваемый критически стеноз аорты	20
аритмия (любая)	5
более 5 желудочковых экстрасистол на ЭКГ	10
Тяжелое и среднетяжелое состояние	5

Класс риска кардиальных осложнений	Общая сумма баллов	Риск
I	0 - 15	низкий
II	16 - 30	средний
III	31 и более	высокий

2.4. Техника склерозирования узловых образований

В качестве альтернативы этанолу был выбран полидоканол (этоксисклерол 3%, международное название – лауромакрогол 400, разрешен к применению фармакологическим комитетом России с 2009 года). Этот препарат зарекомендовал себя в качестве эффективного и безопасного склерозанта при лечении пациентов с хронической венозной недостаточностью, с варикозным расширением вен пищевода, геморроем, с кистами паренхиматозных органов [111, 112, 114, 128, 152]. При склерозировании нерезидивных узлов ЩЖ полидоканол в 3%-й концентрации применялся с начала 2000 гг. и продолжает применяться все активнее [45, 44, 58, 70, 71, 119, 120, 171]. Применение меньшей концентрации препарата, как правило, малоэффективно.

Препарат изначально разрабатывался как местный анестетик, механизмом действия которого является прерывание передачи сигнала по афферентным нервным волокнам. Поскольку полидоканол является детергентом, он вызывает склерозирование ткани с формированием фиброзного рубца в месте введения, поэтому препарат стали использовать как склерозант. Анестезирующий эффект является его дополнительным преимуществом в ходе выполнения склеротерапии [111].

Каждому из пациентов группы исследования и 1 группы сравнения было проведено 4 курса склеротерапии. Каждый из 4 курсов склеротерапии включал 5 сеансов с частотой один в неделю, после чего следовал период наблюдения 3 месяца. Такая схема терапии ранее показала свою эффективность при склерозировании нерезидивных узлов ЩЖ, в том числе гормонально активных. Через 3 месяца оценивали данные обследования пациента и начинали следующий курс лечения. Окончательную оценку результатов лечения выполняли не менее чем через 3 месяца после последней процедуры склерозирования. Всего было проведено 20 сеансов склерозирующего лечения каждому из пациентов.

Общий срок наблюдения пациентов составил 16-20 месяцев.

Манипуляцию склерозирования узлов ЩЖ проводили без анестезии с помощью одноразового шприца объемом 10 мл, игла 21G. Положение пациента -

на спине с запрокинутой головой. Кожу передней поверхности шеи обрабатывали антисептиком и под контролем УЗИ пунктировали узловое образование. Конец иглы визуализировали в узле при продольном и поперечном положении УЗ-датчика. После этого 3% полидоканол вводили в узловое образование - во всех случаях мультицентрически.

На Рисунке 2.4.1 представлена визуализация распространения склерозанта на экране УЗ-аппарата (Рисунок 2.4.1).

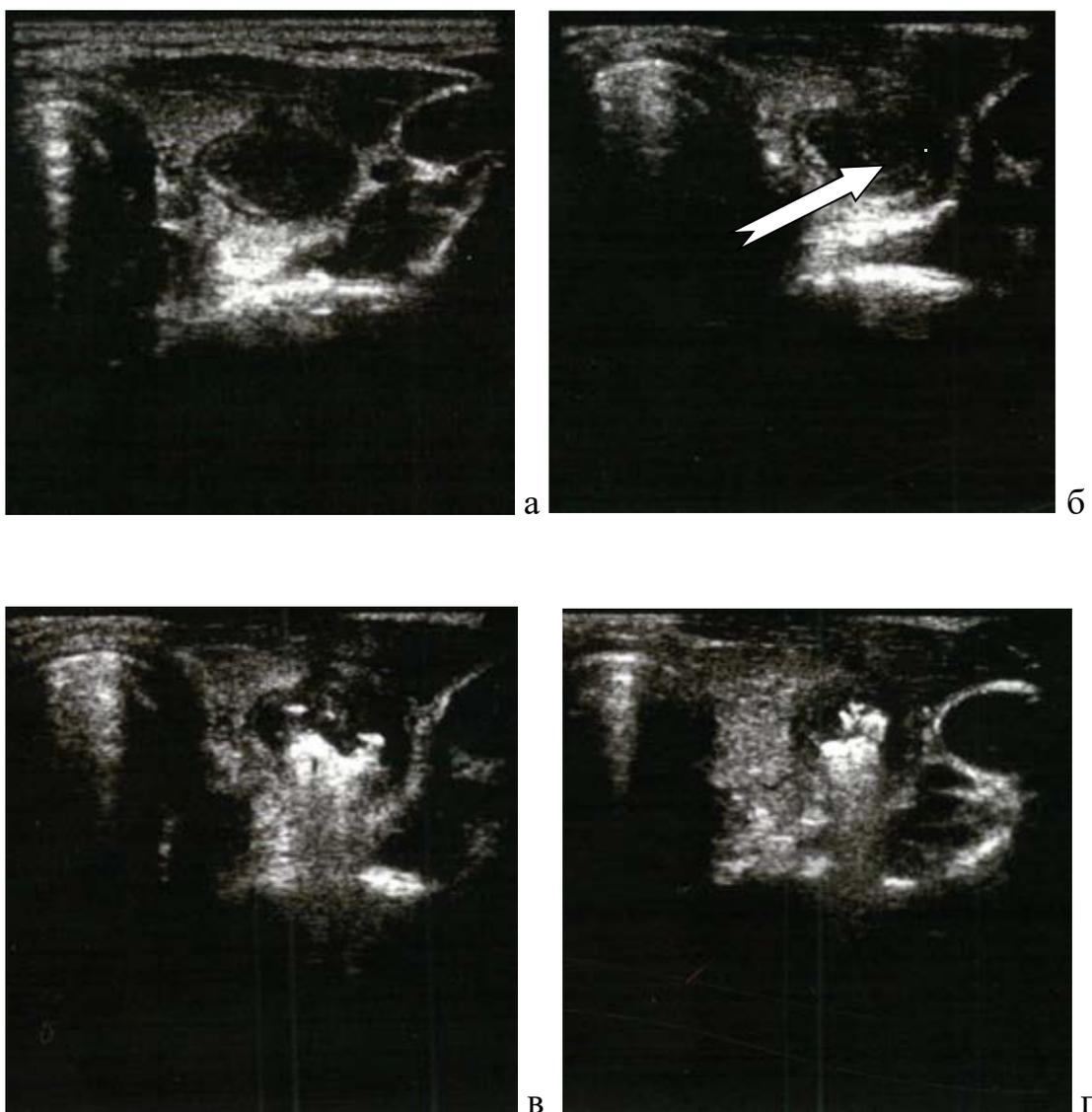


Рисунок 2.4.1. - Процесс введения склерозанта:

а – узловое образование остатка ЩЖ до склерозирования, б – визуализация конца иглы в ткани узла (указан стрелкой), в - поступление склерозанта в узел, г – узловое образование остатка ЩЖ после процедуры склерозирования.

При солидной структуре образований щитовидной железы без кистозных компонентов в ткань узла вводили 1 мл на 1 см³ ткани узла, в один участок узла не более 1 мл, всего не более 2 мл. При кистозной дегенерации узла сначала производили аспирацию содержимого кисты, затем вводили 1 мл полидоканола в узлы, не превышающие размером 2 см, и 2 мл - в образования от 2 до 4 см. После экспозиции длительностью около минуты введенный препарат аспирировали. В среднем аспирировали около половины введенного объема. Полидоканол вводили и в полость, и в солидную часть узла (количество рассчитывали как для солидного узла).

После окончания манипуляции на область инъекции накладывали асептическую повязку. Всего за один сеанс склерозирования пациент получал не более 3 мл 3% препарата (максимальная допустимая суточная доза составляет 2 мг/кг).

Продолжительность процедур склерозирования варьировала от 1 до 3 минут, в среднем составляя $2,2 \pm 0,1$ минуты.

2.5. Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения пациентов оценивали по нескольким критериям:

- купирование ФА (исчезновение зоны гипераккумуляции радиофармпрепарата при сцинтиграфии и восстановление эутиреоидного состояния у больных с гормональными нарушениями),
- исчезновение симптомов компрессии шеи при их наличии,
- исчезновение жалоб,
- уменьшение размеров склерозируемого узла и общего объема тиреоидного остатка.

Для определения изменений автономной зоны применяли количественную сцинтиграфию. Для оценки гормонального статуса определяли уровень ТТГ, Т4 и Т3.

2.6. Статистические методы обработки результатов исследований

При обработке полученных данных использовали стандартные методы математической статистики [27].

Для характеристики выборок использовали среднюю арифметическую величину и показатель ошибки средней величины. Для сравнения достоверности различий средних значений использовали методы проверки гипотезы о различии выборок. Гипотеза об отсутствии различий отвергалась, если величина критерия превышала критическое значение.

При исследовании количественных признаков для сравнения 2 групп использовали t-критерий Стьюдента, а при малой численности групп - непараметрический критерий Манна-Уитни, для сравнения показателей внутри одной группы в разные моменты времени - парный критерий Стьюдента. Для сравнения более чем 2 групп использовали дисперсионный анализ и процедуру множественного сравнения с применением критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

При исследовании качественных признаков для сравнения 2 групп использовали Z-критерий и поправку Йейтса, для сравнения показателей внутри одной группы в разные моменты времени - критерий Мак-Нимара, для сравнения более чем 2 групп – точный критерий Фишера и критерий χ^2 .

Взаимосвязь признаков оценивали по методу Пирсона: если коэффициент корреляции r по модулю превышал 0,7, корреляцию считали сильной.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СКЛЕРОТЕРАПИИ РЕЦИДИВНОГО УЗЛОВОГО ЗОБА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИДОКАНОЛА

3.1. Оценка безопасности склеротерапии рецидивных узловых образований с использованием полидоканола

Оценка безопасности показала, что склеротерапия полидоканолом хорошо переносится пациентами с рецидивным узловым зобом и сопровождается очень низким риском осложнений [58, 59, 60, 61, 62]. Выраженность болей по ВАШ при выполнении процедур склерозирования у всех больных не превышала 3 баллов и в среднем составила $1,56 \pm 0,11$ баллов.

Осложнения процедуры склеротерапии были зарегистрированы только в 5 из 600 случаев их выполнения, частота их развития составила $0,8 \pm 0,3\%$. Трижды регистрировались кровоизлияния в зоне инъекции в толще ткани железы и мягких тканей шеи и дважды развился локальный отек тканей - по типу местной аллергической реакции.

Кровоизлияния не потребовали специальных лечебных мероприятий и отмены очередного сеанса, на момент следующего визита наблюдались только остаточные явления.

Отек шеи был купирован приемом антигистаминных препаратов. Этим пациентам было рекомендовано принимать антигистаминный препарат за сутки до и сутки после манипуляции. В дальнейшем подобных осложнений у них не отмечалось.

Случаев развития пареза возвратного гортанного нерва и случаев развития гипотиреоза зарегистрировано не было. Ни в одном случае осложнения склеротерапии не носили жизнеугрожающего характера. Каких-либо дополнительных противопоказаний к проведению склеротерапии в ходе исследования выявлено не было (непереносимость полидоканола являлась критерием исключения из исследования).

3.2. Оценка эффективности склеротерапии рецидивных узловых образований с использованием полидоканаола

При анализе эффективности склеротерапии рецидивных узлов оценивали динамику их размеров, изменение общего объема тиреоидных остатков, уровня гормонов ЩЖ и ТТГ, состояния узла по данным сцинтиграфии, а также купирование имевшихся исходно жалоб [58, 59, 60, 61, 62].

Изменение общего объема тиреоидных остатков в ходе лечения, оцененное при УЗИ, представлено на Рисунке 3.2.1. За весь срок наблюдения (16-20 месяцев) уменьшение объема составило $9,6 \pm 1,5 \text{ см}^3$ (95%-й ДИ 6,7-12,6 мл, $p < 0,001$) – 42% от исходного уровня. То есть склеротерапия узловых образований привела к уменьшению объема тиреоидной ткани почти вдвое. Как хорошо видно на Рисунке 3.2.1 и в Таблице 3.2.1, процесс уменьшения объема был наиболее активным после первых курсов склеротерапии и замедлялся к концу лечения.

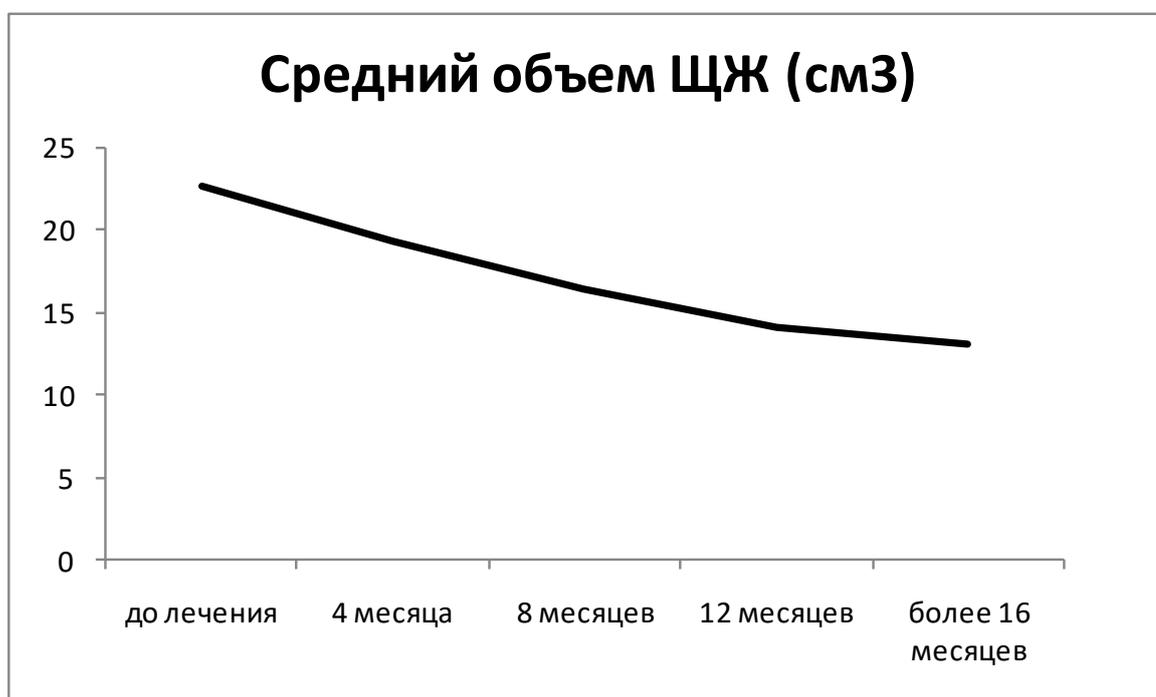


Рисунок 3.2.1. - Изменение объема тиреоидных остатков в ходе склеротерапии рецидивных узловых образований

Таблица 3.2.1 - Изменение объема тиреоидных остатков в ходе склеротерапии рецидивных узловых образований

	до лечения	4 месяца	8 месяцев	12 месяцев	более 16 месяцев
Объем (см³)	22,6±1,7	19,2±1,5	16,4±1,2	14±0,9	13±0,7
Изменение по отношению к предыдущему визиту (см³)		3,5±0,6	2,8±0,8	2,3±0,7	1±0,7
95%-й ДИ изменения (см³)		2,2-4,8	1-4,5	1-3,7	Разница не достоверна
р		0,001	0,003	0,002	0,164

На Рисунке 3.2.2 представлено уменьшение максимальных линейных размеров визуализируемых при УЗИ узловых образований. За весь срок наблюдения уменьшение размеров в среднем составило 17,2±1,3 мм (95%ДИ 14,7-19,8 мм, $p < 0,001$) – 73% от исходного уровня. То есть линейные размеры узловых образований сократились в среднем в 3,7 раза. При этом почти в трети случаев была зарегистрирована полная редукция (исчезновение) узла (Рисунок 3.2.3). Полная редукция начала регистрироваться только после второго курса склеротерапии (6,3%), после третьего курса составила 18,8%, а после последнего – 29,2%.

На последнем визите самый крупный узел имел размер 20 мм (у пациента с исходным размером узла 64 мм), образования более 10 мм составляли только 20,8%, а узлы более 3 см, которых изначально было 18,8%, перестали выявляться уже после третьего курса склеротерапии.

В небольшом проценте случаев после каждого из проведенных курсов уменьшение размера узла отсутствовало, однако за все время лечения (4 курса по 5 сеансов) отмечена редукция 100% узлов (полная – 29,2%, значительное уменьшение - 71%). Таким образом, эффективность редукции узлов повышал каждый следующий курс склеротерапии. Процесс был наиболее активным после

первых курсов и несколько замедлился к концу лечения (Таблица 3.2.2, Рисунок 3.2.4), хотя окончательная полная редукция узлов происходила в основном после 3 и 4 курса склеротерапии (Рисунок 3.2.5).

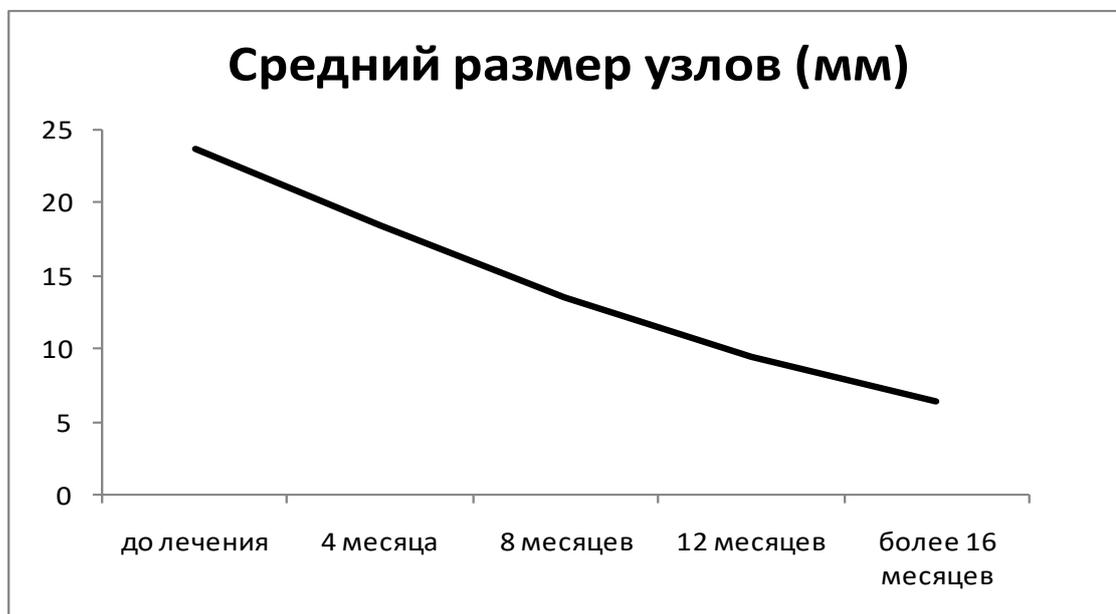


Рисунок 3.2.2. - Изменение размера узловых образований в ходе склеротерапии

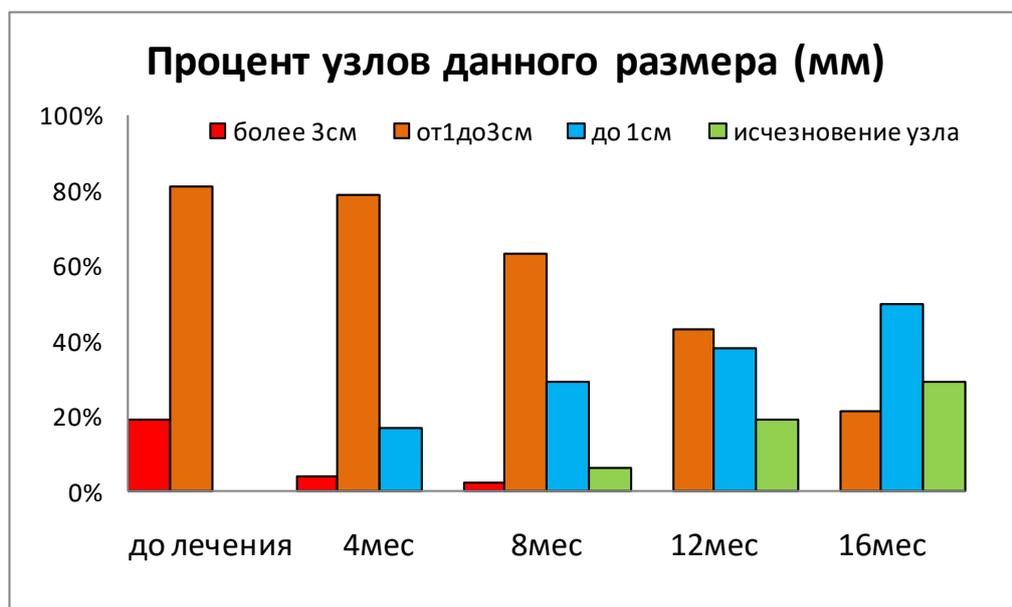


Рисунок 3.2.3. - Изменение доли узловых образований разного размера в ходе склеротерапии

Таблица 3.2.2 - Изменение размеров узловых образований в ходе склеротерапии

	до лечения	4 месяца	8 месяцев	12 месяцев	более 16 месяцев
Средние линейные размеры образований (мм)	23,6±1,4	18,4±1,3	13,5±1,1	9,5±0,8	6,4±0,7
Изменение по отношению к предыдущему визиту (мм)		5,2±0,8	4,9±0,6	4±0,7	3,1±0,6
95%-й ДИ изменения (мм)		3,6-6,7	3,8-6,1	2,7-5,4	1,9-4,2
P		0,001	0,001	0,001	0,001

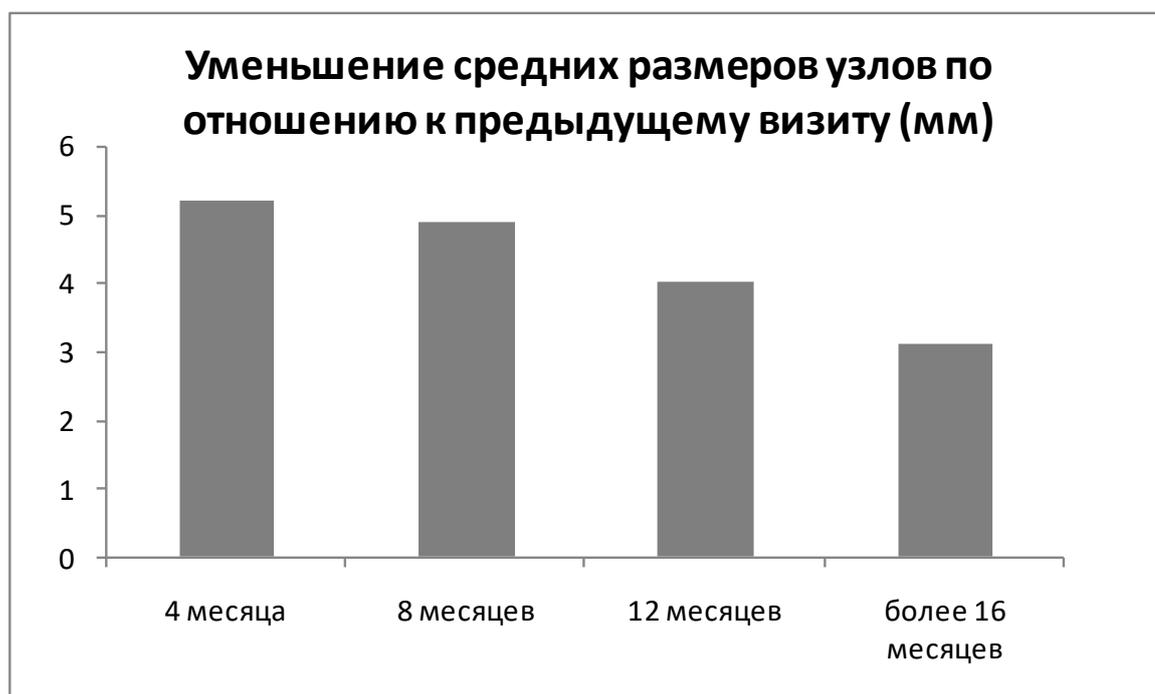


Рисунок 3.2.4. - Уменьшение средних размеров узловых образований по сравнению с размерами на предыдущем визите

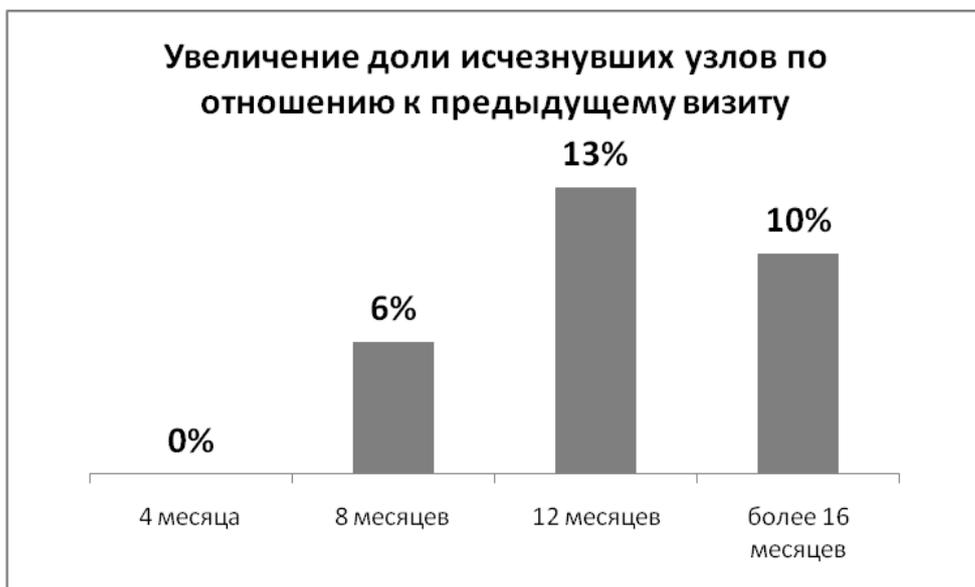


Рисунок 3.2.5. - Изменение доли случаев с полной редукцией узловых образований по сравнению с данными предыдущего визита

Коэффициент корреляции между размерами узлов и объемом тиреоидных остатков составлял 0,63 исходно и через 4 месяца, 0,74 через 8 месяцев, 0,70 через год и 0,69 через 16 месяцев. За все время наблюдения (Рисунок 3.2.6) коэффициент корреляции составил $0,75 \pm 0,02$ (выявленная корреляционная связь достоверна - $t=13,6$, $p < 0,001$).

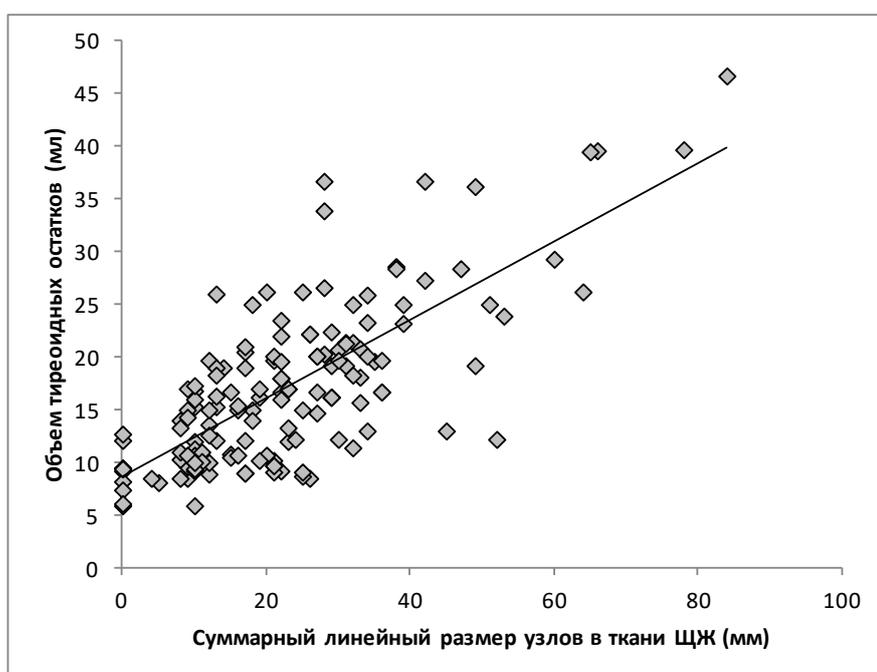


Рисунок 3.2.6. - Корреляционная связь между размерами узлов и объемом тиреоидных остатков

То есть в целом в ходе лечения наблюдалась сильная положительная линейная корреляция между размерами узлов, подвергаемых склеротерапии, и объемом тиреоидных остатков. Это свидетельствует о том, что уменьшение тиреоидной ткани происходило в основном за счет редукции узлов, следовательно, значимого воздействия склерозанта на интактную ткань ЩЖ не было.

Анализ динамики субъективных симптомов показал, что во всех 9 имевшихся случаях исходного наличия жалоб, связанных с компрессией органов шеи, произошло их исчезновение уже после первого курса склеротерапии.

На Рисунке 3.2.7 приведена динамика гормонального уровня пациентов на фоне лечения.

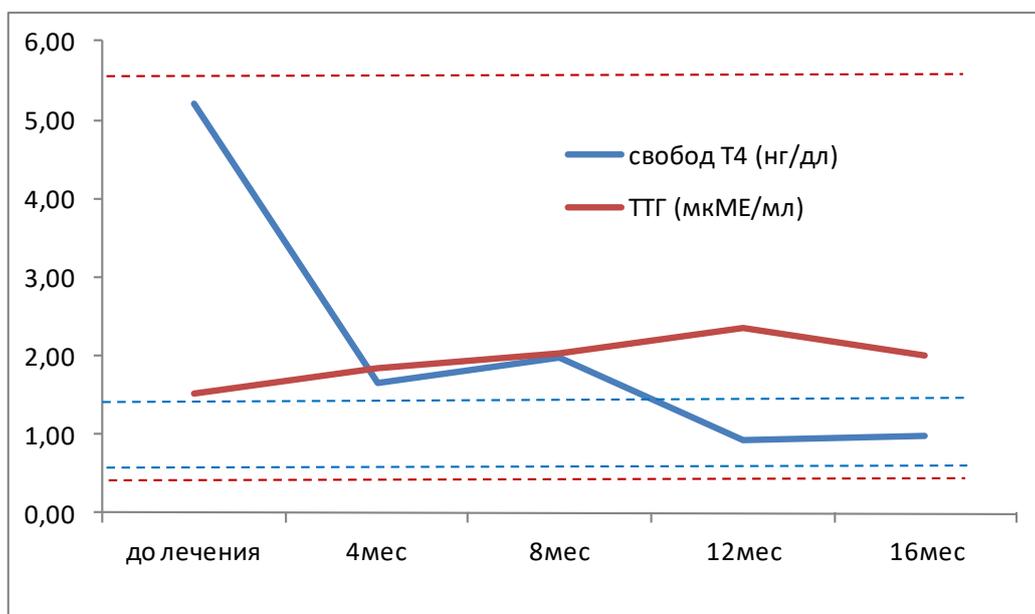


Рисунок 3.2.7. - Динамика средних значений Т4св и ТТГ в ходе лечения (пунктирной линией обозначен референсный интервал: Т4 своб. 0,54-1,2 нг/дл, ТТГ 0,34-5,6 мкМЕ/мл)

В целом наблюдалось снижение уровней гормонов ЩЖ с их нормализацией и рост ТТГ. Основной вклад в этот процесс был обусловлен нормализацией гормонального статуса у трех пациентов, имевших до лечения функциональную автономию щитовидной железы. У одного из них произошла полная редукция двух узлов в результате лечения, у двоих размеры узлов уменьшились с 29 мм до

12 мм и с 28 мм до 10 мм, и в обоих случаях при контрольной сцинтиграфии исходно "горячий" узел стал "холодным".

Динамика уровня гормонов у этих пациентов представлена на Рисунке 3.2.8.

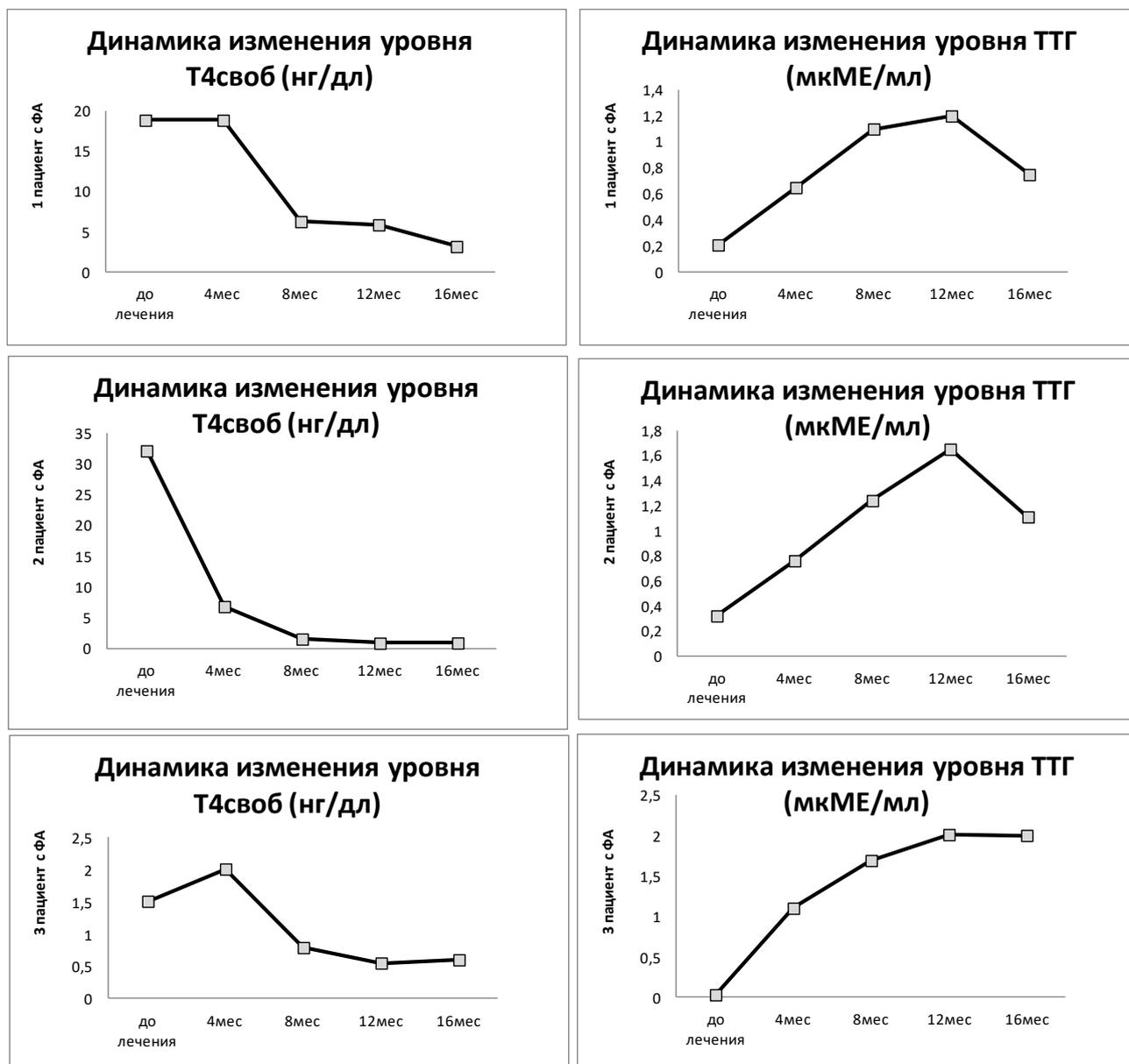


Рисунок 3.2.8. - Изменение уровня гормонов у пациентов с исходной ФА ЩЖ

Таким образом, устранение функциональной автономии, подтвержденное при сцинтиграфии, произошло во всех имевшихся случаях ФА (в одном из них - с полным исчезновением узлов). При этом нормализация ТТГ произошла во всех трех случаях уже после первого курса склеротерапии.

На фоне устойчивого снижения среднего по группе уровня тиреоидных гормонов в ряде случаев после очередного курса склеротерапии наблюдалось их умеренное транзиторное повышение выше нормы (при нормальном уровне ТТГ), вероятно, обусловленное местным повреждающим действием склерозанта, и не сохраняющееся до следующего визита. Это имело место в 1 случае после первого курса лечения, в 1 - после второго, в 1 - после третьего и в 4 случаях - после четвертого курса склеротерапии. Значительное повышение Т3 и Т4 св. во время лечения, также транзиторное и с сохранением нормального уровня ТТГ, было зарегистрировано в 1 случае (частота этого осложнения с учетом общего количества проведенных сеансов склеротерапии - 4 курса у каждого из 30 больных, всего 120, составила 0,8%). У пациента с исходным эутиреозом после второго курса склеротерапии произошло повышение Т3 с 0,8 до 48,1 нг/мл и Т4 св. с 0,3 до 24,2 нг/дл). На следующем визите имела место нормализация показателей.

О транзиторном повышении уровня гормонов щитовидной железы после склеротерапии неоднократно сообщалось различными авторами при проведении этаноловой склеротерапии [82, 102, 173]. Аналогичное повышение никогда не регистрировалось при использовании в качестве склерозанта полидоканола у пациентов с нерезидивным зубом. Вероятно, его регистрация в настоящем исследовании свидетельствует о возможной повышенной химической агрессии препарата при введении в фиброзно-измененные ткани, но вероятность этого оказалась менее 1%. Поскольку в дальнейшем показатели стабилизировались в пределах нормы, данные отклонения не являлись клинически значимыми.

Также следует отметить некоторую тенденцию к снижению ТТГ у пациентов после 4 курса склеротерапии, хорошо заметную как по динамике средних по группе значений (Рисунок 3.2.7), так и по динамике ТТГ у больных с исходной ФА (Рисунок 3.2.8). При этом у всех 30 пациентов показатель оставался в пределах нормы. Но с учетом увеличения после четвертого курса числа случаев с ростом уровня тиреоидных гормонов, это может свидетельствовать о

повышении риска повреждающего действия склерозанта при длительном проведении склеротерапии.

3.3. Оценка эффективности склеротерапии крупных (более 3 см) рецидивных узловых образований с использованием полидоканола

Отдельно были оценены результаты склерозирования крупных (более 3 см) рецидивных узлов по сравнению с небольшими образованиями (Таблице 3.3.1). Оказалось, что большие размеры образований ни в коей мере не сказываются отрицательно на результатах лечения.

Таблица 3.3.1 - Сравнительная оценка изменения размеров небольших и крупных узловых образований при склеротерапии полидоканолом

	Средний линейный размер узла (мм) до лечения	После всех курсов лечения	Различия и 95%-й ДИ изменения (мм)
Только узлы не более 30 мм (39)	20,5±1,0	6,1±0,7 * (p < 0,001)	14,4±1,1 12,3-16,6
Только узлы более 30 мм (9)	37,1±3,6	7,7±2 * (p < 0,001)	29,4±2,2 24,3-34,6

Уменьшение размеров узлов, исходно не превышавших 3 см, в среднем составило 14,4±1,1 мм (это уменьшение 70% от исходного уровня или в 3,4 раза). При этом редукция размеров узловых более крупных узловых образований была даже более значительной, уменьшение размеров составило 29,4±2,2 мм (79,4% от исходного уровня или в 4,8 раз). Полная редукция (исчезновение) узлов, исходно не превышавших 3 см, была зарегистрирована в 30,7% случаев, а узлов, исходно превышающих 3 см, - в 22,2% случаев (различия не достоверны). То есть размеры узловых образований не влияли на эффективность редукции при склерозировании полидоканолом.

Излечение функциональной автономии и исчезновение симптомов компрессии произошло во всех случаях их наличия, то есть также не зависело от исходных размеров узловых образований, подвергаемых склерозированию.

Таким образом, эффективность склерозирования рецидивных узлов

полидоканолом не зависит от размеров узловых образований, по крайней мере, в диапазоне их размеров от 1 до 6,5 см.

3.4. Оценка необходимой продолжительности склеротерапии рецидивных узловых образований с использованием полидоканола

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что склеротерапия полидоканолом хорошо переносится пациентами с рецидивным узловым зобом и сопровождается очень низким риском осложнений, а ее эффективность достаточно высока (Рисунок 3.4.1) - у 100% пациентов произошло уменьшение узловых образований, полное исчезновение узлов – у 29,2%. Во всех случаях наличия ФА и/или начальных признаков компрессии органов шеи имело место их купирование. Ни один из пролеченных пациентов после окончания курсов склеротерапии не имел показаний к оперативному лечению рецидивного узлового зоба.

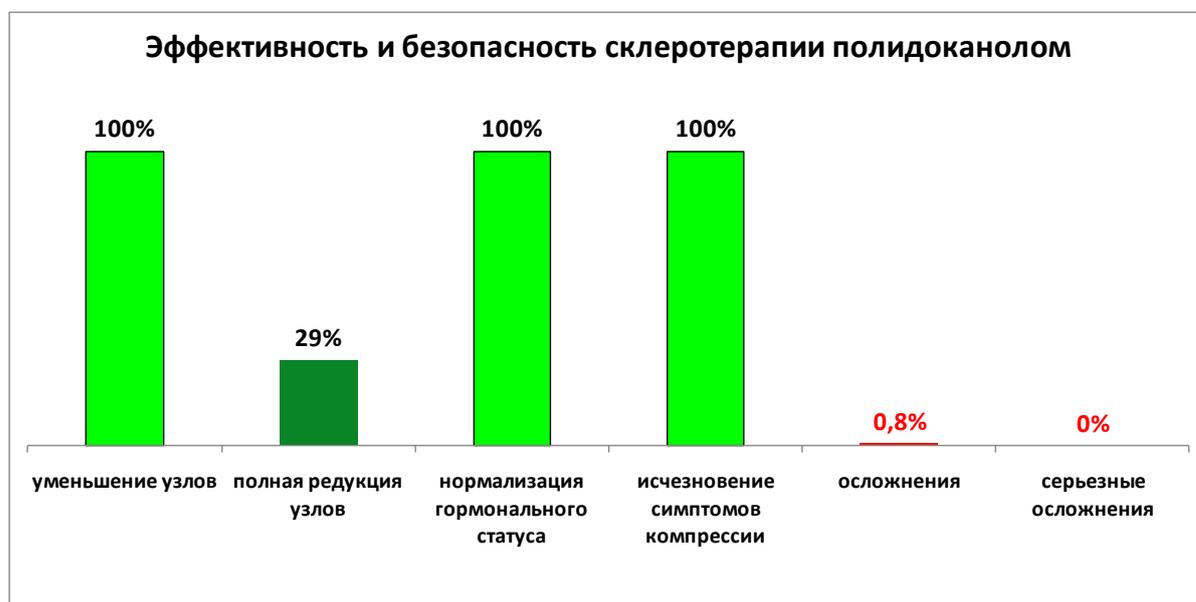


Рисунок 3.4.1. - Эффективность и безопасность склеротерапии рецидивных узловых образований ЩЖ

Анализ изменения размеров узлов и объема тиреоидных остатков показывает целесообразность проведения именно 4 курсов склеротерапии при лечении рецидивного узлового зоба. Несмотря на длительность лечения (год)

такая схема обеспечивает хорошую редукцию всех крупных образований, которые чаще вызывают клинические проявления заболевания, и полное исчезновение почти трети узлов.

Дальнейшее (более года) продолжение склеротерапии вряд ли является целесообразным из-за более быстрого достижения основного клинического эффекта (купирование ФА и симптомов компрессии), возможного усиления повреждающего действия склерозанта при длительном проведении склеротерапии и выявленного явного замедления скорости редукции узлов к четвертому курсу склеротерапии. Выявленная тенденция может быть связана с усилением под воздействием полидоканола склеротических процессов в ткани тиреоидного остатка, препятствующих целенаправленному действию препарата при следующем введении.

3.5. Клинический пример

Следующий клинический пример иллюстрирует эффективность склеротерапии при лечении пациентов с рецидивным узловым зобом.

Пациент 73 лет более 30 лет назад был оперирован по поводу многоузлового коллоидного зоба - выполнена субтотальная резекция обеих долей щитовидной железы. В течение 29 лет наблюдается по поводу рецидивного узлового зоба. После операции в течение 5 лет принимал заместительную гормонотерапию (Л-тироксин), затем препараты тироксина были эндокринологом отменены в связи с нормальным уровнем ТТГ и Т4св. в крови. В течение последнего года беспокоит дискомфорт в области шеи, чувство сдавления при глотании, отмечает постепенное ухудшение состояния.

Из сопутствующей патологии у больного имеется артериальная гипертония, стенокардия напряжения 2 ФК.

При осмотре клинических признаков компрессии органов шеи нет. Гемодинамические показатели в норме.

Физикально – обе доли щитовидной железы увеличены в размерах (2 степень по ВОЗ), мягко-эластической консистенции, пальпация безболезненна, регионарные лимфоузлы не пальпируются.

Результат цитологического исследования после выполнения ТПБ: коллоидный зоб. Bethesda II категория.

Уровень ТТГ – 2,16 мЕд/л (норма 0,2 – 4,0 мЕд/л), Т4 св. – 12 пмоль/л (норма 10,0 – 23,0 пмоль/л).

ЭКГ: Ритм синусовый, отклонение ЭОС влево. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Эхо КГ: Зон нарушенной сократимости миокарда не выявлено. Диастолическая дисфункция левого желудочка – 1 тип. Уплотнение корня аорты. Гипертрофия миокарда левого желудочка.

При УЗИ (Рисунок 3.5.1):

справа тиреоидный остаток имеет размеры 7,7x5,5x5,1 см, в средней трети доли визуализируется гипоэхогенное образование 6,4x2,7x1,9 см; слева тиреоидный остаток имеет размеры 3,1x2,5x1,9 см, в нижней трети доли визуализируется гипоэхогенное образование 2,0x1,8x1,5 см.

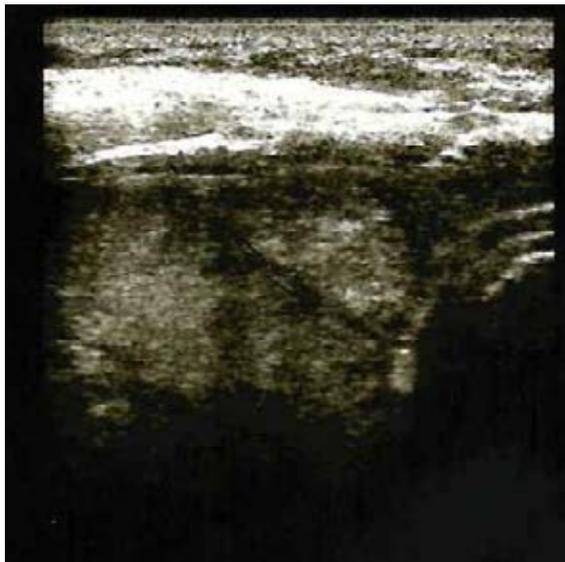


Рисунок 3.5.1. - УЗИ щитовидной железы до лечения. Крупный узел тиреоидного остатка справа

Диагноз: Многоузловой рецидивный коллоидный зоб.

Пациенту было проведено 4 курса склерозирующей терапии полидоканолом по 5 сеансов каждый. Общий объем введенного за 20 сеансов склерозирования полидоканола составил 45 мл. Переносимость процедуры была удовлетворительной. Осложнений не зарегистрировано.

Уже через 3 месяца отмечено субъективное улучшение самочувствия, признаки дискомфорта в области шеи стали беспокоить меньше, чем до лечения. Через 6 месяцев от начала лечения: жалоб нет. При контрольном УЗИ: в левом тиреоидном остатке узловое образование 1,3x0,9x0,6 см, в правом тиреоидном остатке – 5,2x2,1x1,3 см. Гормональный уровень в норме: ТТГ – 3,16 мЕд/л (норма 0,2 – 4,0 мЕд/л), Т4св - 21 пмоль/л (норма 10,0 – 23,0 пмоль/л). Через 12 месяцев от начала лечения: жалоб нет. При контрольном УЗИ: размеры узлов: в левом тиреоидном остатке – 1,0x0,6 см, в правом тиреоидном остатке – 2,8x1,5x0,9 см. Гормональный уровень в норме: ТТГ – 3,12 мЕд/л (норма 0,2 – 4,0 мЕд/л), Т4св - 19 пмоль/л (норма 10,0 – 23,0 пмоль/л).

На последнем контрольном визите: пациент жалоб не предъявляет, терапия сопутствующей патологии эффективна. При контрольном УЗИ (Рисунок 3.5.2): размеры узлов: в левом тиреоидном остатке – 0,8 см в диаметре, в правом тиреоидном остатке – 2,3x1,4x0,5 см.

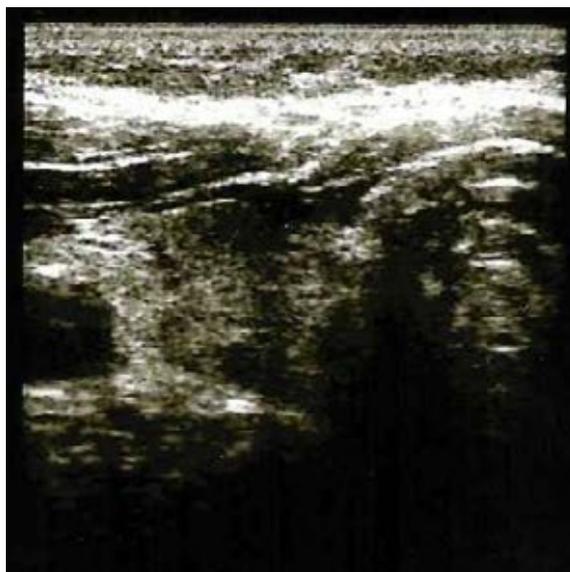


Рисунок 3.5.2. - УЗИ щитовидной железы после лечения. Значительное уменьшение крупного узла тиреоидного остатка справа

Таким образом, в результате склеротерапии достигнуто уменьшение размеров узлов ткани щитовидной железы с обеих сторон, в том числе узлового образования, исходно имевшего размер более 6 см. Осложнений не было. Симптомы компрессии органов шеи купированы полностью.

Глава 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ СКЛЕРОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИДОКАНОЛА ПРИ РЕЦИДИВНОМ ЗОБЕ И ПРИ НЕОПЕРИРОВАННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

4.1. Сравнительная оценка эффективности склеротерапии

При сравнительном анализе эффективности склерозирования узлов неоперированной ЩЖ (1 группа сравнения) и склерозирования узлов при послеоперационном рецидиве (группа исследования) оценивали динамику размеров узловых образований, изменение общего объема ЩЖ или тиреоидных остатков, купирование признаков ФА и компрессии органов шеи [59].

Исходно объем ЩЖ у пациентов с неоперированным зобом несколько превышал объем тиреоидных остатков пациентов с послеоперационным рецидивом ($29,4 \pm 4,6$ мм против $22,6 \pm 1,7$ мм, различие не достоверно). Сравнение динамики общего объема ткани ЩЖ в ходе лечения, представлено на Рисунке 4.1.1, она не имела достоверных различий в группах. За весь срок наблюдения уменьшение объема составило $9,6 \pm 1,5$ см³ в группе исследования ($p < 0,001$) и $14,3 \pm 3,3$ см³ в группе сравнения ($p < 0,001$). Различие групп по величине снижения не достоверно ($p > 0,05$). То есть склеротерапия узловых образований привела к сходному уменьшению объема тиреоидной ткани (почти вдвое), независимо от того, являлся ли зоб рецидивным.

На Рисунке 4.1.2 представлено сравнение динамики максимальных линейных размеров визуализируемых при УЗИ узловых образований. Достоверные различия между группами отсутствовали. Исходный размер узлов был практически одинаковым (в среднем, 24,6 и 23,6 мм). За весь срок наблюдения уменьшение размеров в среднем составило $17,2 \pm 1,3$ мм в группе исследования и $15,9 \pm 2,9$ мм в группе сравнения (разница мала и не достоверна, $p > 0,05$).

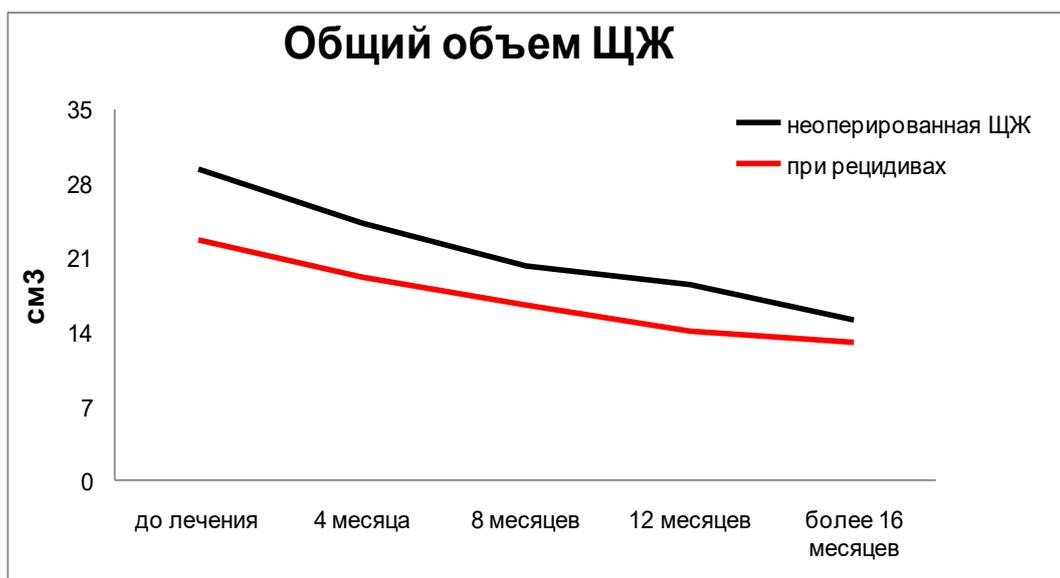


Рисунок 4.1.1. - Изменение общего объема ткани ЦЖ в ходе склеротерапии нерезидивных и рецидивных узловых образований.

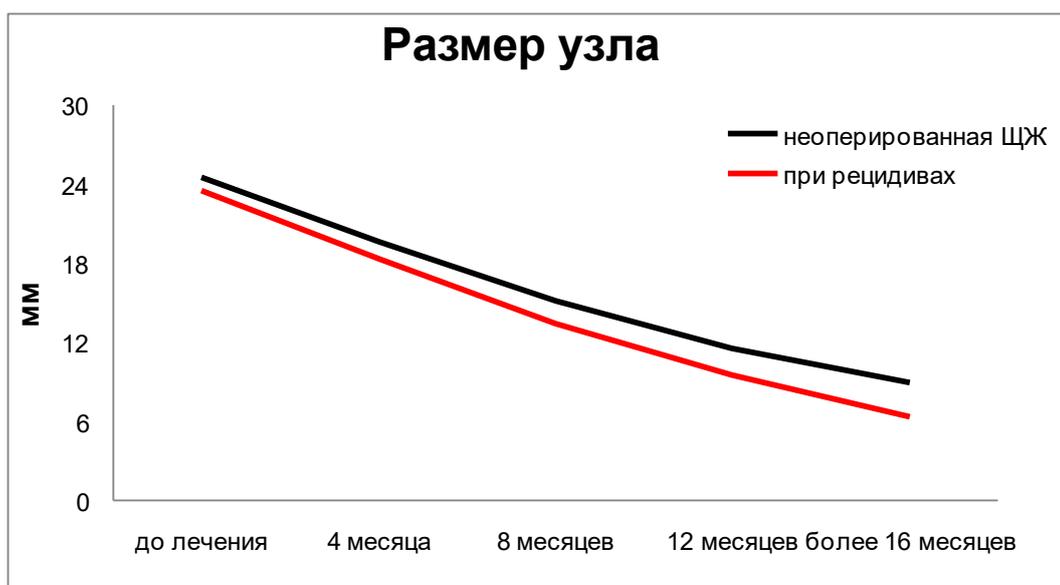


Рисунок 4.1.2. - Изменение линейных размеров нерезидивных и рецидивных узловых образований в ходе склеротерапии.

То есть размеры узловых образований сокращались при склеротерапии вне зависимости от того, являлся ли зуб рецидивным. При этом полная редукция (исчезновение) узла к моменту окончания исследования была зарегистрирована в группе исследования в 29,2% случаев, в группе сравнения - в 33,3% случаев, эти различия также не достоверны.

Таким образом, эффективность редукции узловых образований ЩЖ была практически одинаковой в обеих группах, она не зависела от наличия в анамнезе операции на щитовидной железе. Эффективность склерозирования узлов не снижалась при рецидивах, несмотря на наличие выраженных склеротических изменений в тканях остатка ЩЖ и большой возраст пациентов с рецидивом узлового зоба.

На Рисунке 4.1.3 приведена динамика уровня ТТГ у пациентов на фоне лечения.

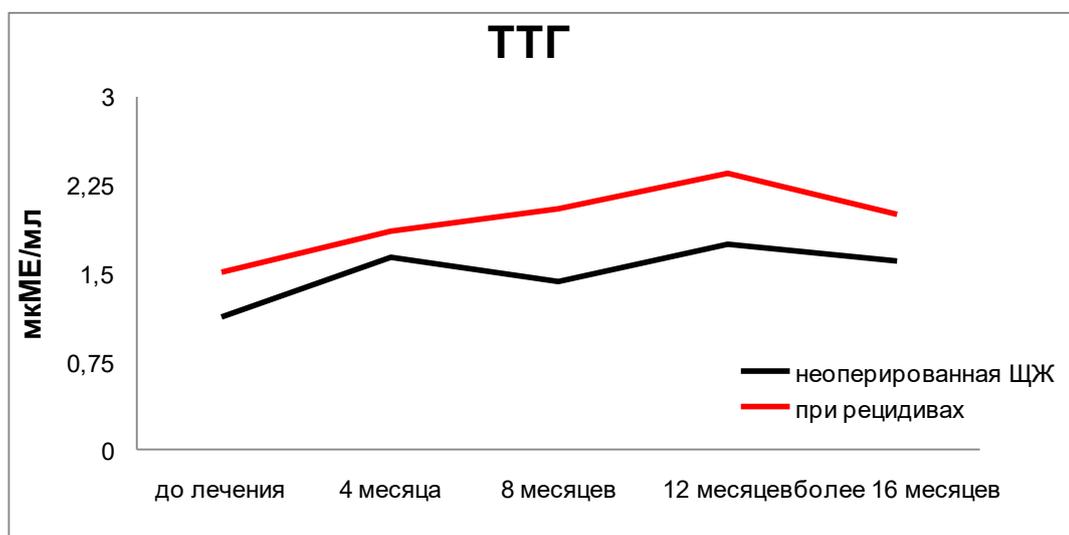


Рисунок 4.1.3. - Динамика средних значений ТТГ в ходе лечения (норма ТТГ 0,34-5,6 мкМЕ/мл)

В обеих группах наблюдался рост ТТГ в ходе лечения, но в 1 группе сравнения существенно чаще, чем в группе исследования, показанием к лечению являлось развитие функциональной автономии, и поэтому исходное среднее значение ТТГ было ниже. На момент включения в исследование ТТГ был ниже нормы у 10% пациентов группы исследования и у 23% пациентов группы сравнения. После первого курса склеротерапии сниженные значения ТТГ имели место только у 13% пациентов группы сравнения, после последующих курсов они не регистрировались в обеих группах. Динамика ТТГ у пациентов с исходно сниженным его значением представлена на Рисунке 4.1.4, как хорошо видно, она

была сходной в обеих группах. Во всех случаях наличия ФА при контрольной сцинтиграфии исходно "горячий" узел стал "холодным".

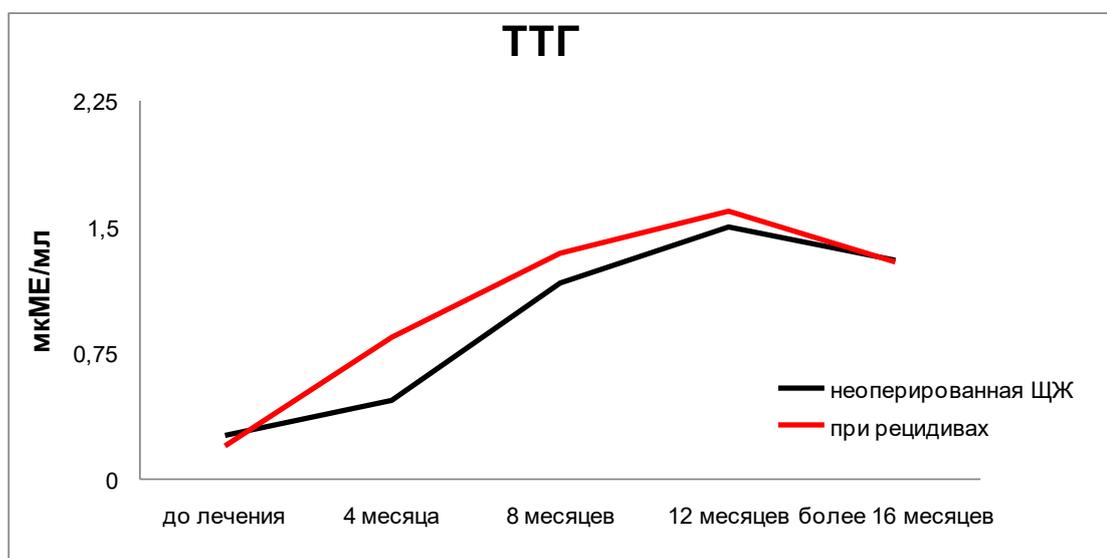


Рисунок 4.1.4. - Динамика средних значений ТТГ в ходе лечения у пациентов с исходно сниженным ТТГ

Таким образом, излечение функциональной автономии, подтвержденное при сцинтиграфии, произошло во всех имевшихся случаях ФА в обеих группах. Также, во всех случаях исходного наличия симптомов компрессии органов шеи крупными узловыми образованиями имело место их полное купирование.

Как и в группе исследования, у пациентов 1 группы сравнения в ряде случаев после очередного курса склеротерапии наблюдалось умеренное транзиторное повышение уровня тиреоидных гормонов выше нормы (при нормальном уровне ТТГ), вероятно, обусловленное местным повреждающим действием склерозанта. Значительное повышение Т3 и Т4 св. во время лечения, также транзиторное и с сохранением нормального уровня ТТГ, имело место только в группе исследования - в 1 случае, и не наблюдалось при проведении склерозирования узлов неоперированной ЩЖ.

Следует отметить наличие в группе сравнения тенденции к снижению ТТГ после 4 курса склеротерапии, имевшую место и в группе исследования и

расцененную как повышение риска повреждающего действия склерозанта при длительном проведении склеротерапии.

4.2. Сравнительная оценка переносимости и безопасности склеротерапии

Оценка показала, что переносимость склеротерапии полидоканолом была одинаково хорошей, независимо от наличия или отсутствия послеоперационного рецидива. Выраженность болей по ВАШ при выполнении процедур склерозирования в обеих группах не превышала 3 баллов и в среднем составила в группе исследования $1,56 \pm 0,11$ баллов, в группе сравнения - $1,45 \pm 0,12$, различия не достоверны.

Частота осложнений процедуры склеротерапии составила $0,8 \pm 0,3\%$ в группе исследования и была точно такой же в 1 группе сравнения - $0,8 \pm 0,3\%$. Структура осложнений также не различалась, регистрировались только кровоизлияния и отек мягких тканей в месте инъекции. Ни в одном случае осложнения склеротерапии не носили жизнеугрожающего характера. Случаев развития пареза возвратного гортанного нерва и случаев развития гипотиреоза зарегистрировано не было в обеих группах.

Таким образом, безопасность и переносимость склеротерапии полидоканолом, также как и ее эффективность, не зависит от того, является ли узловой зуб рецидивным [58, 59, 60, 61, 62].

Глава 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ СКЛЕРОТЕРАПИИ РЕЦИДИВНОГО ЗОБА И ЭКСТИРПАЦИИ ТИРЕОИДНЫХ ОСТАТКОВ

5.1. Переносимость лечения

Традиционное оперативное лечение рецидивного зоба (2 группа сравнения) было применено при лечении 20 больных. Достоверные различия этой группы и подгруппы исследования с узловыми образованиями не менее 25 мм по величине узлов, возрасту, полу, исходному гормональному статусу больных и результатам аспирационной биопсии отсутствовали (Таблица 5.1.1). Размеры узлов в среднем составили $32,2 \pm 1,4$ мм (у 60% размеры превышали 3 см) в основной группе и $35 \pm 2,6$ (у 66% размеры превышали 3 см) в группе сравнения.

Таблица 5.1.1 - Сравнительная характеристика групп больных

Группа	Возраст (лет)	Пол женский	Размер узлов (мм)	Исходный объем ЩЖ или остатка ЩЖ (см ³)	Морфология
Группа исследования (30)	$67,2 \pm 1,0$	93,3%	От 10 до 64 $23,6 \pm 1,4$ Более 3см – 18,8%	От 8,5 до 46,7 $22,6 \pm 1,7$	Цитологическое заключение – Bethesda II (Коллоидный зоб 83,3%, киста 13,3%, тиреоидит 3,3%)
1 группа сравнения (30)	$53,6 \pm 2,5$ *	93,3%	От 5 до 74 $24,6 \pm 2,5$ Более 3см – 27,1%	От 10 до 88 $29,4 \pm 4,6$	Цитологическое заключение – Bethesda II (Коллоидный зоб 90,0%, киста 10,0%)
2 группа сравнения (20)	$65,7 \pm 1,7$	95,0%	От 10 до 82 $35 \pm 2,6$ Более 3см – 65,8% *	От 25 до 63 $43,2 \pm 2,5$ *	Гистологическое заключение: (Коллоидный зоб 60,0%, +аденома 5,0%, тиреоидит 35,0%)

Сопутствующая сердечно-сосудистая патология часто обуславливала высокий риск оперативного вмешательства для пациентов. В частности, 4 степень анестезиологически-операционного риска имела место у 15% оперированных пациентов (Рисунок 5.1.1).

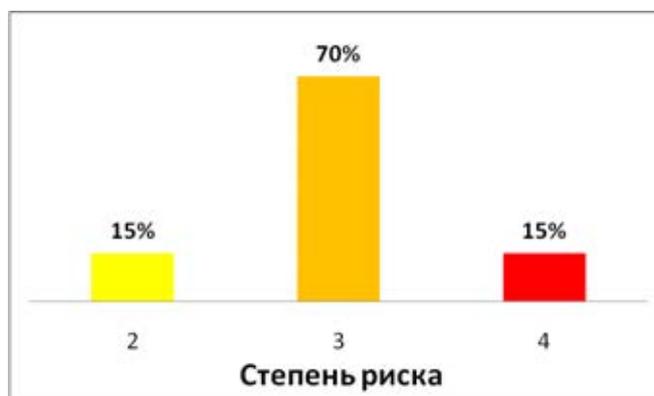


Рисунок 5.1.1. - Степень анестезиологически-операционного риска у пациентов 2 группы сравнения

При хирургическом лечении пациентов во всех случаях была выполнена экстирпация тиреоидных остатков под наркозом с применением ИВЛ. Длительность оперативного вмешательства составляла от 100 до 155 минут, в среднем – $125,2 \pm 4$ минут, сроки госпитализации варьировали от 4 до 14 суток, в среднем составляя $7,4 \pm 0,6$ суток.

Оценка переносимости лечения показала, что, тогда как у пациентов с рецидивными узлами 25 мм и более выраженность болей по ВАШ не превышала 3 баллов и в среднем составила $1,55 \pm 0,14$ баллов, после хирургического вмешательства она варьировала от 2 до 7, в среднем составляя $4,20 \pm 0,34$ баллов (95%ДИ разницы 1,9-3,4 балла, $p < 0,001$). Все оперированные пациенты в раннем послеоперационном периоде получали анальгетики, причем в 90% случаев в раннем послеоперационном периоде пациентам потребовалось введение наркотических анальгетиков.

Таким образом, склеротерапия с использованием в качестве склерозанта полидоканаола по переносимости обладает заметным преимуществом перед оперативным лечением рецидивного зоба [58, 60, 62].

5.2. Осложнения лечения

Осложнения процедуры склеротерапии в подгруппе исследования (пациенты с узлами 25 мм и более) были зарегистрированы только в 4 из 400 случаев их выполнения, частота их развития составила $1,0 \pm 0,5\%$. Ни в одном случае они не носили жизнеугрожающего характера, регистрировались только кровоизлияния (частота 0,5%) и отек мягких тканей (частота 0,5%) в месте инъекции.

Выполнение экстирпации тиреоидных остатков во 2 группе сравнения, напротив, сопровождалось значимой частотой серьезных осложнений. Частота развития гипопаратиреоза составила 45%, частота развития пареза гортани - 20%. Это не противоречит данным литературы, согласно которым частота травмы возвратного нерва после операций по поводу рецидивного зоба достигает 22%. В одном случае парез гортани был односторонний, в трех – двухсторонний.

При развитии гипопаратиреоза пациентам вводили внутривенно растворы препаратов кальция под контролем лабораторных показателей кальция ионизированного и перорально - витамина Д. Использовали кальция хлорид 10% 5-15 мл на 100-200 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы - внутривенно капельно (медленно - 6 капель/мин) или кальция глюконат 10% до 20 - 40 мл на 200 мл 5% раствора глюкозы. Ампулы с раствором перед введением подогревали до температуры тела. Перорально использовали: рокальтрол (действующее вещество кальцитриол), Альфа Д3 Тева, Этальфа (действующее вещество альфакальцидол - предшественник кальцитриола), Кальций-Д3 Никомед, Кальций-Д3 Никомед форте (кальция карбонат и колекациферол).

При развитии пареза гортани в раннем послеоперационном периоде проводили интенсивную противоотечную терапию и стимуляцию ангио- и нейrogenеза. Во всех случаях пареза гортани трахеостомия не потребовалась, лечение продолжено амбулаторно у фониатра с положительным эффектом. Тем не менее, все осложнения хирургических вмешательств при рецидивном зобе носили серьезный характер и требовали дополнительных лечебных мероприятий.

Специфические осложнения отсутствовали в послеоперационном периоде только у 45% оперированных пациентов, а у 55% после экстирпации тиреоидных остатков развивался гипотиреоз и/или парез гортани (Рисунок 5.2.1).

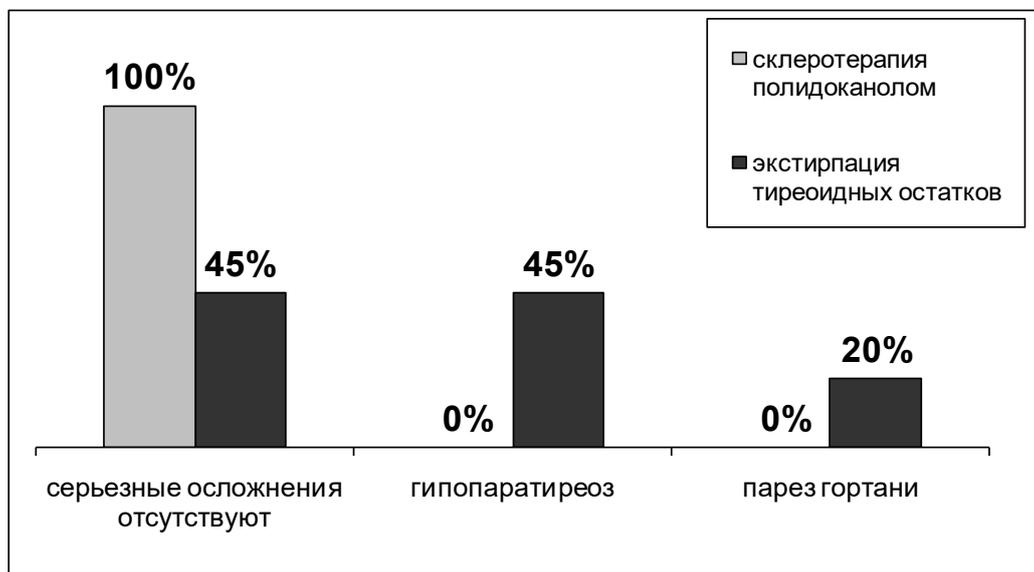


Рисунок 5.2.1. - Частота специфических осложнений лечения рецидивных узловых образований ЩЖ

Таких осложнений, как интра- и послеоперационные кровотечения во 2 группе сравнения зарегистрировано не было. В 1 случае (5%) зафиксировано образование гематомы шеи, которое не потребовало специальных лечебных мероприятий, и в 1 случае (5%) наблюдалась лимфоррея. Кроме специфических хирургических в 10% случаев в послеоперационном периоде наблюдались другие осложнения. Зарегистрировано по одному случаю развития в послеоперационном периоде острого коронарного синдрома (у больного с 4 степенью анестезиологически-операционного риска) и обострения хронического бронхита. Летальных исходов не было.

Риск специфических осложнений при оперативном лечении оказался выше, чем при склеротерапии полидоканолом, на $55 \pm 12\%$ (95%ДИ разницы 32-78%, $p < 0,001$), при этом осложнения операции носили серьезный характер и часто требовали длительного лечения. Риск любых осложнений при оперативном лечении оказался выше, чем при склеротерапии полидоканолом, на $69 \pm 13\%$

(95%ДИ разницы 44-95%, $p < 0,001$).

Сводная оценка безопасности и переносимости лечения во всех трех изученных группах пациентов приведена в Таблице 5.1.2. Дисперсионный анализ выявил достоверные различия выраженности болей в группах с уровнем значимости $p < 0,001$. Множественное сравнение с использованием критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони показывает, что достоверные различия имеются между группой пациентов со склеротерапией рецидивных узлов и группой пациентов с оперативным лечением рецидива, а также между группой пациентов со склеротерапией нерезидивных узлов и группой пациентов с оперативным лечением рецидива. Между группами пациентов со склеротерапией рецидивных и нерезидивных узлов различия отсутствуют. Аналогично и частота осложнений не различается в группах пациентов со склеротерапией рецидивных и нерезидивных узлов и достоверные различия от этих групп имеют пациенты, которым выполнена традиционная операция (критерий χ^2 , $p < 0,001$).

Таблица 5.1.2 - Сравнительная характеристика переносимости и безопасности лечения

	Группа исследования	1 группа сравнения	2 группа сравнения
Выраженность болей (баллы по ВАШ)	Менее 3 баллов, в среднем $1,56 \pm 0,11$	Менее 3 баллов, в среднем $1,45 \pm 0,12$	От 2 до 7 баллов, в среднем $4,20 \pm 0,34$ *
Частота осложнений	$0,8 \pm 0,3\%$	$0,8 \pm 0,3\%$	$70 \pm 13\%$ *

* отмечены достоверные различия с группой исследования

Таким образом, при рецидивном узловом зобе склеротерапия полидоканолом имеет неоспоримые преимущества перед традиционным оперативным вмешательством. Это отсутствие противопоказаний со стороны сопутствующей патологии и соответствующих анестезиологических рисков, а также мониторинга состояния пациентов после вмешательства, амбулаторный характер лечения, и, самое главное, в десятки раз более низкий риск осложнений. Риск таких специфических осложнений, как гипопаратиреоз и повреждение

гортанного нерва, при проведении склеротерапии полидоканолом практически отсутствует. При использовании в качестве склерозанта полидоканолола большим преимуществом является и безболезненность лечения, отсутствие потребности во введении анальгетиков.

Главным плюсом радикального оперативного лечения рецидивного зоба является 100%-е излечение. Однако склеротерапия полидоканолом обладает достаточно высокой эффективностью – всегда ведет к излечению функциональной автономии и устранению симптомов компрессии органов шеи при их наличии, а почти в трети случаев через год лечения приводит и к полному исчезновению узловых образований в остатке ЩЖ [58, 59, 60, 61, 62].

Единственным противопоказанием к применению склеротерапии является индивидуальная непереносимость препарата. А единственным серьезным недостатком - необходимость большого количества повторных процедур и длительный общий срок лечения.

Исходя из всего перечисленного, оперативное лечение больным с рецидивным зобом необходимо только при подозрении на опухолевый процесс и при наличии выраженных симптомов компрессии органов шеи, когда применение склеротерапии невозможно из-за длительности лечения. Во всех остальных случаях методом выбора может являться склеротерапия полидоканолом. Алгоритм лечения пациентов с рецидивным узловым зобом представлен на Рисунке 5.2.2.



Рисунок 5.2.2. - Алгоритм лечения пациентов с рецидивным узловым зобом

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы лечения рецидивного узлового зоба до настоящего времени не потеряли актуальность. Тактика оперативного лечения узлового зоба существенно поменялась в сторону радикальности, но частота выявления рецидивов не имеет тенденции к снижению. Пациенты с оперированной щитовидной железой и рецидивными узловыми образованиями по-прежнему составляют значительную часть больных, госпитализированных для хирургического лечения по поводу узлового зоба. Основными причинами являются отсутствие адекватной послеоперационной медикаментозной терапии и неблагоприятные экологические факторы.

При росте рецидивного узла на фоне консервативной терапии возникает угроза развития функциональной автономии щитовидной железы, а также

компрессионного синдрома, и, соответственно, - показания к оперативному вмешательству. Однако значительная часть больных с этой патологией имеет пожилой и старческий возраст и отягощена тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Коморбидный фон и технические сложности вмешательства из-за наличия рубцовых изменений у пациентов с рецидивным зобом обуславливают неприемлемо высокий риск осложнений хирургического лечения, подробно описанный в публикациях. Частота повреждения возвратного нерва после операций по поводу рецидивного зоба достигает 22%.

Альтернативой традиционного оперативного лечения являются малоинвазивные хирургические методы, такие как радиочастотная и лазерная абляция, склеротерапия и их комбинации. Технологии малоинвазивных вмешательств обеспечивают низкий риск осложнений и сохранение интактной ткани ЩЖ, что позволяет избежать гипотиреоза. Склеротерапия и все виды абляции узлов широко и успешно применяются у пациентов с узловым зобом, но их возможности в устранении рецидивных узлов пока практически не изучены.

В настоящей работе исследованы возможности лечения рецидивного узлового зоба с использованием склеротерапии полидоканолом. Выбор этого склерозанта связан с низкой эффективностью этанола 96% при склерозировании рецидивных узлов и плохой переносимостью процедур.

В группу исследования набрано 30 пациентов с рецидивным узловым зобом и ростом узлового образования по данным УЗИ, и/или с появлением признаков ФА, и/или с появлением начальных признаков компрессии органов шеи. Пациентов с подозрением на рак ЩЖ по результатам инструментального и лабораторного обследования и с наличием выраженных признаков сдавления органов шеи исключали из исследования.

Всего было склерозировано 48 узлов, их максимальный линейный размер варьировал от 10 до 64 мм, 19% образований имели размеры более 3 см. Было проведено 4 курса склеротерапии по 5 сеансов, выполнявшихся с частотой один в неделю, и периодом наблюдения между курсами продолжительностью 3 месяца. Общее число сеансов в группе исследования составило 600 (20 сеансов у каждого

из 30 пациентов). Не менее чем через 3 месяца после последнего курса склеротерапии производили окончательную оценку результатов лечения. Пациенты находились под наблюдением 16-20 месяцев.

Оценка показала, что переносимость процедуры склеротерапии полидоканолом пациентами с рецидивным узловым зобом очень хорошая. При выполнении манипуляций выраженность болей у больных не превышала 3 баллов и в среднем составила $1,56 \pm 0,11$ баллов.

Частота осложнений склеротерапии составила всего $0,8 \pm 0,3\%$. Наблюдались только кровоизлияния и отек в месте инъекции, серьезных жизнеугрожающих осложнений зарегистрировано не было.

Эффективность лечения оценивали по степени редукции рецидивных узлов и общего объема тиреоидных остатков, нормализации гормонов ЩЖ и ТТГ, нормализации активности узла по данным сцинтиграфии, а также по исчезновению жалоб у больного.

Была выявлена сильная положительная линейная корреляция (коэффициент корреляции $0,75 \pm 0,02$) между размерами узлов, подвергаемых склеротерапии, и объемом оставшейся ткани щитовидной железы. Это свидетельствует о том, что отсутствовало значимое воздействие склерозанта на интактную ткань ЩЖ, так как уменьшение тиреоидной ткани происходило в основном за счет редукции узлов.

За срок наблюдения произошло уменьшение объема тиреоидных остатков почти вдвое (на $9,6 \pm 1,5$ мл, $p < 0,001$) и уменьшение размеров узлов в 3,7 раза (на $17,2 \pm 1,3$ мм, $p < 0,001$). Скорость уменьшения и объема остатков, и размера узлов была более высокой после первых курсов склеротерапии и заметно снизилась к концу лечения. После второго курса склеротерапии у 6,3% пациентов произошла полная редукция (исчезновение) узлов, после третьего курса таких пациентов было уже 19,8%, а после четвертого курса – 29,2%. При окончательной оценке результатов лечения все образования имели размеры не более 20 мм, причем 4/5 из них - не более 10 мм. Крупные узлы более 3 см, исходно имевшиеся в каждом пятом случае, перестали регистрироваться уже после третьего курса

склеротерапии.

Анализ динамики субъективных симптомов показал, что во всех имевшихся случаях исходного наличия жалоб, связанных со сдавлением органов шеи, произошло их исчезновение уже после первого курса склеротерапии. Также наблюдалось снижение уровней гормонов ЩЖ с их нормализацией и рост ТТГ. Основной вклад в этот процесс был обусловлен нормализацией гормонального статуса у пациентов, имевших до лечения функциональную автономию щитовидной железы. Излечение функциональной автономии, подтвержденное тем, что горячий узел стал холодным на сканограмме, произошло во всех имевшихся случаях ФА (в одном из них - с полным исчезновением узлов). При этом нормализация ТТГ произошла в 100% случаев уже после первого курса склеротерапии.

На фоне устойчивого снижения среднего по группе уровня тиреоидных гормонов в ряде случаев после очередного курса склеротерапии наблюдалось их умеренное транзиторное повышение выше нормы (при нормальном уровне ТТГ), вероятно, обусловленное местным повреждающим действием склерозанта, и не сохраняющееся до следующего визита. Более часто это имело место после четвертого курса склеротерапии. Значительное повышение Т3 и Т4 св. во время лечения, также транзиторное и с сохранением нормального уровня ТТГ, было зарегистрировано в 1 случае.

Этот случай свидетельствует о возможности агрессивного воздействия препарата при введении в фиброзно-измененные ткани, но вероятность этого низка - менее 1%. Также следует отметить некоторую тенденцию к снижению ТТГ (в пределах нормы) у пациентов после 4 курса склеротерапии. С учетом увеличения после четвертого курса числа случаев с транзиторным ростом уровня тиреоидных гормонов, это может свидетельствовать о повышении риска повреждающего действия склерозанта при длительном проведении склеротерапии.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что склерозирование рецидивных узловых образований полидоканолом имеет очень

низкий риск осложнений и хорошую переносимость процедур пациентами, а эффективность методики достаточно высока - у 100% пациентов произошло уменьшение узловых образований, полное исчезновение узлов – у 29,2%. Во всех случаях наличия ФА и/или начальных признаков сдавления органов шеи имело место их купирование. Ни один из пролеченных пациентов после окончания курсов склеротерапии не имел показаний к оперативному лечению рецидивного узлового зоба.

Исследование показало, что эффективность склерозирования не зависела от исходных размеров узловых образований, максимальный линейный размер которых у пациентов превышал 6 см. Уменьшение размеров узлов, исходно не превышавших 3 см, составило 70,2% от исходного уровня, а уменьшение размеров узловых образований, исходно превышающих 3 см, - 79,4% от исходного уровня. Полная редукция узлов, исходно не превышавших 3 см, была зарегистрирована в 30,7% случаев, а узлов, исходно превышающих 3 см, - в 22,2% случаев (различия не достоверны).

Анализ изменения размеров узлов и объема тиреоидных остатков показал целесообразность проведения 4 курсов склеротерапии при лечении рецидивного узлового зоба. Несмотря на длительность лечения, такая схема обеспечивает хорошую редукцию всех крупных образований, которые чаще вызывают клинические проявления заболевания, и полное исчезновение почти трети узлов. Дальнейшее продолжение склеротерапии вряд ли является целесообразным из-за более быстрого достижения основного клинического эффекта (купирование ФА и симптомов компрессии), возможного усиления повреждающего действия склерозанта при длительном проведении склеротерапии и выявленного явного замедления скорости редукции узлов к четвертому курсу склеротерапии. Выявленная тенденция может быть связана с усилением под воздействием полидоканола склеротических процессов в ткани тиреоидного остатка, препятствующих целенаправленному действию препарата при следующем введении.

При планировании данного исследования наличие склеротических

изменений в тиреоидных остатках заставляло предполагать снижение эффективности проведения склеротерапии рецидивных узловых образований. Однако проведенное сравнение эффективности склерозирования рецидивных и нероцидивных узлов (1 группа сравнения – 30 пациентов) показало, что эффективность редукции узловых образований щитовидной железы, а также ее безопасность и переносимость, не зависела от наличия в анамнезе операции на щитовидной железе.

За срок наблюдения уменьшение общего объема ткани ЩЖ составило $9,6 \pm 1,5$ см³ в группе исследования и $14,3 \pm 3,3$ см³ в группе сравнения ($p < 0,001$). Различие групп по величине снижения не достоверно ($p > 0,05$). Уменьшение линейных размеров узловых образований за срок наблюдения в среднем составило $17,2 \pm 1,3$ мм в группе исследования и $15,9 \pm 2,9$ мм в группе сравнения (разница мала и не достоверна, $p > 0,05$).

То есть склеротерапия полидоканолом привела к уменьшению объема тиреоидной ткани почти вдвое и линейных размеров узлов примерно в 3 раза, независимо от того, являлся ли зоб рецидивным. При этом полная редукция (исчезновение) узла к моменту окончания исследования была зарегистрирована в группе исследования в 29,2% случаев, в 1 группе сравнения - в 33,3% случаев, различия также не достоверны.

Излечение функциональной автономии произошло во всех имевшихся случаях ФА в обеих группах. Динамика нормализации значений ТТГ не имела различий. Также во всех случаях исходного наличия симптомов компрессии органов шеи крупными узловыми образованиями имело место их полное купирование.

Переносимость склеротерапии полидоканолом была одинаково хорошей как при наличии, так и при отсутствии послеоперационного рецидива, и частота осложнений не различалась ($0,8 \pm 0,3\%$). Структура осложнений также не различалась, при проведении склеротерапии полидоканолом, независимо от наличия рецидива, регистрировались только кровоизлияния и отек шеи в месте инъекции. Серьезных осложнений склеротерапии зарегистрировано не было.

Случаев развития пареза возвратного гортанного нерва и случаев развития гипотиреоза зарегистрировано не было в обеих группах.

Сравнение безопасности и переносимости склеротерапии и оперативного лечения рецидивного зоба для обеспечения сопоставимости групп проводилось между подгруппой пациентов с узлами не менее 25 мм основной группы (20 пациентов) и 2 группой сравнения (20 пациентов). Оно показало, что в подгруппе исследования выраженность болей у пациентов была в среднем в 3 раза ниже, чем после хирургического вмешательства ($1,55 \pm 0,14$ баллов против $4,20 \pm 0,34$ баллов, $p < 0,001$).

Осложнения склеротерапии в подгруппе исследования были зарегистрированы только в $1,0 \pm 0,5\%$ случаев и ни в одном случае они не носили жизнеугрожающего характера, традиционное оперативное лечение рецидивного зоба, напротив, сопровождалось значимой частотой серьезных осложнений - у $55,0\%$ пациентов после экстирпации тиреоидных остатков развивался гипотиреоз и/или парез гортани. Таких осложнений, как интра- и послеоперационные кровотечения зарегистрировано не было. Кроме специфических в $15,0\%$ случаев в послеоперационном периоде наблюдались другие осложнения. Летальных исходов не было.

Риск специфических осложнений при экстирпации тиреоидных остатков оказался выше, чем при склеротерапии полидоканолом, на $55,0 \pm 11,1\%$ ($p < 0,001$), при этом осложнения операции носили серьезный характер и часто требовали длительного лечения. Риск любых осложнений при экстирпации тиреоидных остатков оказался выше, чем при склеротерапии полидоканолом, на $69,2 \pm 3,9\%$ (95%ДИ разницы $61,6-76,8\%$, $p < 0,001$).

Таким образом, при рецидивном узловом зобе склеротерапия полидоканолом имеет неоспоримые преимущества перед традиционным оперативным вмешательством. Это отсутствие противопоказаний к лечению у пациентов с тяжелым коморбидным фоном и соответствующих анестезиологических рисков, а также отсутствие необходимости мониторинга состояния после вмешательства, амбулаторный характер лечения,

безболезненность процедур, и, самое главное, в десятки раз более низкий риск осложнений. Риск таких специфических осложнений, как гипопаратиреоз и повреждение гортанного нерва, при проведении склеротерапии полидоканолом практически отсутствует.

Единственным противопоказанием к применению склеротерапии у пациента с рецидивным зобом без подозрений на опухолевый процесс и без выраженных симптомов компрессии органов шеи является индивидуальная непереносимость препарата. А единственным недостатком - необходимость большого количества повторных процедур и длительный общий срок лечения.

Исходя из всего перечисленного, оперативное лечение больным с рецидивным зобом необходимо только при подозрении на опухолевый процесс и при наличии выраженных симптомов компрессии органов шеи, когда склеротерапия невозможна из-за длительности лечения.

Склеротерапия рецидивных узловых образований является хорошей альтернативой традиционному оперативному лечению, сопровождающемуся высокой частотой серьезных осложнений. Склеротерапия полидоканолом при этой патологии обеспечивает редукцию всех узлов, подвергнутых воздействию, купирование гормональных нарушений и симптомов сдавления органов шеи. При этом по сравнению с традиционным оперативным вмешательством устраняются анестезиологически-операционные риски и специфические риски повреждения гортанного нерва и развития гипопаратиреоза. Склерозирование является амбулаторной процедурой и переносится пациентами очень хорошо.

ВЫВОДЫ

1. Склеротерапия полидоканолом приводит к значимому регрессу узловых образований у больных с рецидивным узловым зобом. Уменьшение узлов после 4 курсов склеротерапии наблюдается в 100% случаев, полное исчезновение узлов – в 29,2% случаев.

2. Склеротерапия полидоканолом обеспечивает эффективную нормализацию активности автономно функционирующих образований и гормонального статуса пациентов с рецидивным узловым зобом.

3. По сравнению с ранее не оперированными пациентами с узловым зобом у больных с рецидивным узловым зобом не снижается эффективность и не ухудшается переносимость и безопасность склеротерапии с использованием полидоканаола. Частота осложнений составила 0,8% в обеих группах пациентов.

4. По сравнению с хирургическим вмешательством склеротерапия полидоканолом является намного более безопасным методом лечения пациентов с рецидивным узловым зобом, при его использовании полностью устраняются анестезиологические риски и специфические риски повреждения возвратного гортанного нерва и развития гипопаратиреоза. Манипуляции хорошо переносятся пациентами и, что немаловажно, выполняются амбулаторно.

5. Склеротерапия полидоканолом является предпочтительным методом лечения пациентов с рецидивами узлового зоба за исключением случаев с наличием подозрений на опухолевый процесс или выраженных симптомов компрессии органов шеи, а также индивидуальной непереносимости препарата. Оптимальным является проведение 4 курсов лечения по 5 сеансов с частотой один в неделю.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показаниями к использованию склеротерапии полидоканолом при рецидивном зобе являются: развитие функциональной автономии, появление начальных признаков компрессии органов шеи, значимый рост узловых образований. Бессимптомные узлы без увеличения размеров в динамике по данным УЗИ не требуют лечения.

2. Обследование пациента с рецидивным узловым зобом перед склеротерапией полидоканолом должно быть направлено на исключение признаков опухолевого процесса (выполнение УЗИ, ТПБ, определение кальцитонина и тиреоглобулина) и выявление признаков ФА (снижение ТТГ, наличие одного или нескольких «горячих» узлов при сцинтиграфии щитовидной железы) и компрессии органов шеи. Начальные признаки компрессии органов шеи (жалобы на дискомфорт при глотании, охриплость голоса) являются показанием к склеротерапии, выраженные признаки (нарушение глотания твердой пищи, одышка, симптомы сдавления магистральных сосудов шеи) являются показанием к оперативному лечению.

3. Манипуляцию склеротерапии проводят с соблюдением правил асептики без анестезии. Узловое образование пунктируют под контролем УЗИ и вводят 3% полидоканол в его ткань одноразовым шприцом, игла 21G. В ткань узла вводят 1 мл на 1 см³ ткани узла, в один участок узла не более 1 мл. Склерозант вводится мультицентрически во всех случаях.

4. Целесообразно проведение 4 курсов лечения. Каждый из 4 курсов склеротерапии включает 5 сеансов с частотой один в неделю, после чего следует перерыв 3 месяца. Через 3 месяца после оценки данных обследования пациента начинался очередной курс.

Несмотря на длительность лечения такая схема обеспечивает хорошую редукцию всех крупных образований, которые чаще вызывают клинические проявления заболевания, и полное исчезновение почти трети узлов. Дальнейшее продолжение склеротерапии не является целесообразным из-за более быстрого достижения основного клинического эффекта (купирование ФА и симптомов компрессии), возможного усиления повреждающего действия склерозанта при длительном проведении склеротерапии и замедления скорости редукции узлов к четвертому курсу склеротерапии.

5. Перед каждым следующим курсом и через 3 месяца после окончания последнего курса необходимо выполнение УЗИ ЩЖ, определение ТТГ и тиреоидных гормонов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаев, Р.А. Рецидив узлового зоба: диагностика и хирургическое лечение / А.Р. Гарагезова, Р.М. Заманов и др. // Совр. аспекты хирург. эндокринолог. СПб. - 2003. С. 3–5.
2. Агафонов, Ф.Л. Послеоперационный рецидивный зоб // Медицина. - Москва, 1966. - С. 112.
3. Акинчев, А.Л. Послеоперационный рецидивный зоб [Текст] / А.Ф. Романчишен // Вестник хирургии. - 2005. - №5. - С. 43-46.
4. Александров, Ю.К. / Е.Н. Масин, М.С. Могутов // Современные аспекты хирургической эндокринологии. - Ярославль, 2004. – С. 11-12.
5. Александров, Ю.К. Профилактика, раннее выявление и активное лечение больных с рецидивным узловым зобом [Текст] / М.С. Могутов, Э.Н. Сихурулидзе // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 11-го Рос. симп. по хирург. эндокринологии. Лекции. - СПб., 2003.- С. 8-13.
6. Алексеев, Ю.К. Морфологические и ультразвуковые особенности рецидивного узлового зоба / Е.А. Павлова, Ю.Н. Агапитов // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы девятого Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Челябинск, 2000. — С. 27–32.
7. Алехин, А.И. Интерстициальная лазериндуцированная гипертермия в лечении узлового зоба / А.А. Аносов, В.В. Базаева, О.П. Богатырев, А.В. Луковкин, Т.В. Сергеева // Альманах клинической медицины. - 2008. - № 17-2. - С. 12-14.
8. Андрюков, Б.Г. Влияние йоддефицита на распространенность аутоиммунного дефицита в Приморском крае / П.Ф. Кику // Дальневосточный мед. журн. - 2004. - № 3. - С. 44–47.
9. Барсуков, А.Н. Склерозирующая терапия этанолом рецидивного узлового зоба. / Е.В. Киселев // Вестник новых медицинских технологий. - 2005. - Т. 12. № 2. С. 113-114.
10. Барсуков, В.Г. Чрескожная склерозирующая терапия доброкачественных образований щитовидной железы у лиц пожилого возраста /

М.Ю. Самодурова // Современные аспекты хирургической эндокринологии. - Смоленск, 2002. - С. 42-45.

11. Безруков, О.Ф. Болезни щитовидно-паращитовидного комплекса. Анатомо-физиологическое обоснование лечения: методическое пособие / О.Р. Хабаров. // LAP LAMBERT Acad. Publ. – Германия, 2015.

12. Белобородов, В.А. Дооперационная цитологическая диагностика узловых образований щитовидной железы / О.С. Олифирова, С.П. Шевченко // Анналы хирургии. 2007. - № 3. – С. 29-32.

13. Белобородов, В.А. Некоторые спорные вопросы послеоперационных «рецидивов» заболеваний щитовидной железы / С.Б. Пинский // Совр. аспекты хирург. эндокринологии. - СПб, 2003. - С. 25–28.

14. Белобородов, В.А. Оптимизация лечебно-диагностической тактики при многоузловых образованиях ЩЖ [Текст] / О.С. Олифирова, Л.Ю. Павлов [и др.] // Вестник ЮУрГУ. – 2010. – № 10. – С. 41–43.

15. Белобородов, В.А. Прогноз рецидивного зоба / О.С. Олифирова // Сибирск. мед. журн. – Иркутск, 2013. - Т. 119. - № 4. - С. 89–90.

16. Белоконов, В.И. Техника и объем операций у больных с первичным и третичным гиперпаратиреозом / С.Ю. Пушкин, Н.Э. Галстян, А.А. Старостина, Г.А. Лосева, Е.В. Селезнева, П.Е. Комаров // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов «Калининские чтения»/ Посвящается 85-летию Клиник Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2015. - 1-3 октября. - С. 252-259.

17. Бельцевич, Д.Г. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба. Клиническая и экспериментальная тиреоидология / В.Э. Ванушко, Г.А. Мельниченко и др. // 2016. - Т. 9. - № 1. - С. 21-25. DOI: 10.14341/serg20161512

18. Бондаренко, В.О. Проблемы рецидивного зоба в эндокринной хирургии / Т.И. Дэпюи, С.В. Зорина и др. // Эндокрин. хир. - 2008. - No 1 (2). - С. 20–22.

19. Бржезовский, В.Ж. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Проект национальных клинических рекомендаций Согласительной комиссии / Т.И. Зайцева, Т.Т. Кондратьева // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2007. – Т. 3. – С.9.
20. Ванушко, В.Э. Клинические рекомендации по хирургическому лечению узлового эутиреоидного зоба [Текст] / Н.С. Кузнецов // Диагностика и лечение узлового зоба: материалы третьего Всероссийского тиреоидологического конгресса. - Москва, 2004.- С. 43-48.
21. Вережкина, Н.А. Первые результаты применения радиочастотной абляции у пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы / Н.А. Соловьев, Д.Н. Панченков, Ю.В. Иванов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2014. - №1. - С. 39-46.
22. Ветшев, П.С. Повторные операции на щитовидной железе при узловом эутиреоидном зобе [Текст] // Хирургия. - 2004. - №8. - С. 37-40.
23. Ветшев, П.С. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза с редкой эктопией аденомы околощитовидной железы. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза с редкой эктопией аденомы околощитовидной железы // А.Ю. Аблицов, В.А. Животов, А.Ю. Дрожжин // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2017. - №1. - С. 58-61.
24. Володченко, Н.П. К вопросу о причинах, структуре и методах лечения рецидивного зоба [Текст] // Здравоохранение Дальнего Востока. - 2004. - №2. - С. 14-16.
25. Воскобойников, В.В. Отдаленные результаты хирургического лечения больных многоузловым эутиреоидным зобом / Н.С. Кузнецов, В.Э. Ванушко // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы девятого Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Челябинск, 2000. — С. 90–94.
26. Герасимов, Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России (лекция). // Проблемы эндокринологии. - 2006. - № 1. - С. 30-33.

27. Гланц, С. Медикобиологическая статистика // Практика. – Москва, 1999. - 460 с.
28. Гостимский, А.В. Неотложные и срочные операции на щитовидной железе [Текст] / А.Ф. Романчишен, Б.А. Селиханов // Материалы 22 (24) Российского симпозиума с международным участием «Эндокринная хирургия 2003–2014 гг.». – СПб., 2014. – С. 29–31.
29. Гостищев, В.К. Значение дооперационной амбулаторной комплексной диагностики в хирургии узлового зоба / А.Н. Афанасьев, И.В. Горбачева и др. // Тезисы докладов первого конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь». - Москва, 2005. - С. 344.
30. Дедов, И.И. Болезни органов эндокринной системы // Медицина. – Москва, 2000. - С. 290-295.
31. Дедов, И.И. Диагностика и лечение узлового зоба [Текст] // ИнтелТек. – Петрозаводск, 2003. - 64 с.
32. Дедов, И.И. Диагностика и лечение узлового зоба / Е.А. Трошина, П.В. Юшков, Г.Ф. Александрова // Москва, 2001. – С. 46-55.
33. Дедов, И.И. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба / Г.А. Мельниченко, Ф.М. Абдулхабирова, В.Э. Ванушко, А.Ю. Абросимов, А.М. Артемова, Д.Г. Бельцевич, Н.И. Волкова, Г.А. Герасимов, Е.Н. Гринева, А.А. Ильин, Н.С. Кузнецов, А.М. Мудунов, П.О. Румянцев, И.В. Решетов, И.С. Романов, И.В. Слепцов, Т.В. Солдатова, Л.А. Суплотова, Л.Г. Стронгин, Е.А. Трошина, В.В. Фадеев // 2016г. <https://doi.org/10.14341/serg201615-12>
34. Дедов, И.И. Щитовидная железа и ее заболевания / В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко // Москва, 2000. - С. 160.
35. Егорычева, Е.К. Диагностика и лечение функциональной автономии щитовидной железы / Е.А. Трошина, Ф.М. Абдулхабирова и др. // Клиническая медицина. - 2006. - Т.84. - № 9. - С. 14-21.
36. Заривчацкий, М.Ф. Диагностика и лечение рецидивного послеоперационного зоба / С.А. Денисов, С.А. Блинов, И.Н. Мугатаров, Н.С.

Теплых, М.В. Колыванова, Т.Ю. Кравцова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2017. - Т. 176. - № 1. - С. 52-55.

37. Зубеев, П.С. Расширение возможностей ТАБ под контролем УЗИ в диагностике узловых образований щитовидной железы // Ю.П. Потехина, В.А. Коновалов // Клин. тиреологика. - 2004. - Т.2 - № 3.

38. Ильин, А.А. Современные аспекты хирургической эндокринологии / Н.В. Желонкина, П.О. Румянцев, Н.В. Северская, Н.П. Соловьева, В.С. Медведев // Ярославль, 2004. - С. 116-118.

39. Калинин, А.П. Хирургическая эндокринология [Текст] / Н.А. Майстренко, П.С. Ветшев // Питер.- СПб, 2004. – 854 с.

40. Караченцев, Ю.И. Клинические особенности узлового зоба [Текст] / В.В. Хазиев // Онкохирургия. – 2012. – Т.4, № 2. – С. 49–50.

41. Караченцев, Ю.И. Микроэлементный дисбаланс при диффузно-очаговой форме аутоиммунного тиреоидита / О.А. Гончарова О.А., И.М. Ильина // Международный эндокринологический журнал. – 2014. - № 5(61). – С. 39-42.

42. Климченков, А.П. Пункционная деструкция доброкачественных новообразований щитовидной железы. Дис. к.м.н. // Москва, 2001. – С. 145.

43. Колокасидис, И. Магнитно-резонансная томография в исследовании щитовидной железы [Текст] / Т.А. Ахадов, Р.Я. Снигирева // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2000. - №4. - С. 43-46.

44. Кузнецов, Н.А. Использование этоксисклерола при склеротерапии узловых образований у больных с функциональной автономией щитовидной железы / Г.В. Родоман, И.Р. Сумеди, Т.И. Шалаева, Н.В. Свириденко, В.А. Чернер // Хирургия. – 2010. - № 8. – С. 11-15.

45. Кузнецов, Н.А. Склерозирующая терапия у больных с функциональной автономией щитовидной железы / Г.В. Родоман, И.Р. Сумеди, Т.И. Шалаева, Н.В. Свириденко, В.А. Чернер // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. - 2010. - №2. - С. 22-26.

46. Кузнецов, Н.С. Отдаленные результаты хирургического лечения больных многоузловым эутиреоидным зобом [Текст] // Хирургия. - 2001. -№3. - С. 5-9.
47. Меньков, А.В. Патологическое значение рецидива узлового зоба после операций на щитовидной железе // Современные технологии в медицине. - 2011. - № 1. - С. 131-133.
48. Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия [Текст]: руководство для врачей / под ред. А. П. Калинина. - [Москва]: Видар-М. - 2010.
49. Мумладзе, Р.Б. Использование операционного микроскопа при хирургических вмешательствах на щитовидной железе / Д.Д. Долидзе, А.В. Варданян, А.Х. Султыгов, Г.Н. Карадимитров, Т.Д. Джигкаев, Т.Ю. Лалазарян // Анналы хир. - 2007. - №3. - С. 21-24.
50. Мумладзе, Р.Б. Повреждение верхнего гортанного нерва при операциях на щитовидной железе / Д.Д. Долидзе, А.В. Варданян, Г.Н. Карадимитров, Т.Д. Джигкаев, А.Х. Султыгов, Т.Ю. Лалазарян // Успехи теоретической и клинической медицины: Тез. докл. IV науч. сессии РМАПО. - Москва, 2007.
51. Мумладзе, Р.Б. Повреждение верхнего гортанного нерва при хирургическом лечении больных с заболеваниями щитовидной железы / Д.Д. Долидзе, Г.Н. Карадимитров, А.Х. Султыгов, Т.Ю. Лалазарян, Т.Д. Джигкаев // Анналы хир. – 2007г. — №3. - С. 5-10.
52. Мунир Уль-Хак Прогнозирование функциональных результатов после резекции щитовидной железы по поводу узлового зоба // Дис. канд. мед. наук. – Смоленск, 2001г. – С. 101.
53. Оленева, И.Н. Оптимизация реабилитационных мероприятий у больных, оперированных по поводу узлового нетоксического зоба // Дис. канд. мед. наук. – Кемерово, 2002г. – С. 130.

54. Олифирова, О.С. Причины возникновения, принципы диагностики и лечения рецидивного зоба в Амурской области [Текст] / С.В. Нарышкина, М.Г. Казакова // Бюллетень. – 2006г. – Вып. 23 (Приложение). – С. 87–90.
55. Павловский, И.М. Послеоперационный рецидивный зоб: классификация, причины и факторы развития / А.В. Шидловский // Современные аспекты хирургической эндокринологии: матер. XIX Рос. симп. по хирургической эндокринологии. - Челябинск, 2010г. - С. 238–241.
56. Петров, В.Г. Малоинвазивная хирургия кистозно-коллоидных узлов щитовидной железы [Текст] / Е.А. Антонова, А.А. Нелаева // Эндокринная хирургия. – 2013. – № 4. – С. 39–44.
57. Петров, В.Г. Послеоперационный рецидив узлового зоба / А.А. Нелаева, Д.И. Малинин, Е.А. Александрова, О.А. Мельник // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2007г. - Т. 166. - № 4. - С. 51-53.
58. Родоман, Г.В. Возможности малоинвазивного хирургического лечения больных с рецидивным узловым зобом / И.Р. Сумеди, Н.В. Свириденко, Т.И. Шалаева, Д.В. Лебедева // Хирург. – 2017г. - № 9-12 (158). – С. 47-57.
59. Родоман, Г.В. Результаты склеротерапии при рецидивном и нерезицидивном узловом зобе / Т.И. Шалаева, И.Р. Сумеди, Н.В. Свириденко, М.М. Мелоян // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2020г. - 23 (3) – С. 24-30.
60. Родоман, Г.В. Склеротерапия как альтернатива операции при лечении больных с рецидивным узловым зобом / И.Р. Сумеди, Н.В. Свириденко, Т.И. Шалаева, М.М. Мелоян // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020г. - №5. – С. 87-92. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202005187>
61. Родоман, Г.В. Хирургическое лечение функциональной автономии щитовидной железы / И.Р. Сумеди, Т.И. Шалаева, Н.В. Свириденко, В.А. Чернер // Хирург. - №7 (153). – 2017г. – С. 47-62.
62. Родоман, Г.В. Эффективность и безопасность склеротерапии при рецидивном узловом зобе / И.Р. Сумеди, Н.В. Свириденко, Т.И. Шалаева, М.М. Мелоян // Хирург. – 2020г. - № 9-10 (179). – С. 39-51.

63. Романчишен, А.Ф. Послеоперационное кровотечение в ложе щитовидной железы: новые методы профилактики / И.Ю. Ким, Г.Г. Бестаев // Онкохирургия. – 2012г. – Т.4, № 2. – С. 85.

64. Романчишен, А.Ф. Сочетание эффективности и безопасности в хирургии эндокринных органов: итоги 40-летней практики клиники, 20-летнего руководства кафедрой и 15-летнего учреждения Санкт-Петербургского центра эндокринной хирургии и онкологии // Онкохирургия. – 2012г. – Т. 4, № 2. – С. 51–52.

65. Романчишен, А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез // ИПК «Вести». – СПб, 2009г. – С. 647.

66. Сандриков, В.А. Комплексное ультразвуковое исследование щитовидной железы / Е.П. Фисенко, Т.Я. Стручкова // ООО Фирма «СТРОМ». – Москва, 2008г. - С. 5-27.

67. Селивёрстов, О.В. Разработка и совершенствование методов лечения послеоперационного рецидивного зоба: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Челябинск, 2003г. – С. 44.

68. Слепцов, И.В. Возможности метода внутритканевой деструкции при узловом токсическом зобе у пациентов старшей возрастной группы / Н.И. Тимофеева, Р.А. Черников, В.А. Макарьин, А.А. Успенская, В.В. Дмитриченко, Ю.Н. Федотов // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2007г. - № S4 (56). - С. 162.

69. Слепцов, И.В. Методы малоинвазивного лечения заболеваний щитовидной и околощитовидных желез: автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.01.17 // Санкт-Петербург, 2012г. – С. 46.

70. Сумеди, И.Р. Использование различных склерозантов для внутритканевой деструкции автономно функционирующих узловых образований щитовидной железы / Т.И. Шалаева, Н.В. Свириденко, В.А. Чернер, А.Т. Бронтвейн // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010г. - №2 (72). - С. 104-108.

71. Сумеди, И.Р. Малоинвазивные вмешательства в лечении тиреотоксикоза у больных пожилого возраста при функциональной автономии

щитовидной железы / Т.И. Шалаева, Н.В. Свириденко, В.А. Чернер // Клиническая геронтология. – 2010г. - №9. – С. 65.

72. Трунин, Е.М. Миниинвазивные хирургические методы в лечении узлового зоба / П.В. Лукина, С.А. Симбирцев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2010г. - Т. 169. № 1. - С. 73-76.

73. Ульянова, А.Е. Возможности комплексного УЗИ в дифференциальной диагностике и ведении больных с узловыми образованиями щитовидной железы / Л.Л. Ярченкова // Проблемы эндокринологии. – 2009г. - № 4. – С. 3-5.

74. Ульянова, А.Е. Изменение региональной гемодинамики при узловом зобе / Л.Л. Ярченкова // Проблемы эндокринологии. – 2009г. - № 1. – С. 20-23.

75. Фадеев, В.В. Отдаленные результаты консервативного и хирургического лечения токсического зоба // Клиническая эндокринология. – 2004г. - №6. - С. 3-9.

76. Фархутдинова, Л.М. Диффузный токсический зоб: современные представления и анализ клинического случая / Д.У. Аллабердина, Г.А. Гайсарова и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011г. – Т. 6, № 5. – С. 130–136.

77. Цуркан, А.Ю. Современные подходы к лечению рецидивного зоба [Текст] // Вестник новых медицинских технологий. – 2013г. – Т. XX, № 2. – С. 254–257.

78. Цуркан, А.Ю. Хирургическое лечение многоузлового зоба у жителей Воронежской области [Текст] / В.Э. Ванушко // Вестник новых медицинских технологий. – 2010г. – Т. XVII, № 2. – С. 261–264.

79. Чеботарев, Н.В. Морфологические аспекты чрезкожной склерозирующей терапии этанолом доброкачественных образований щитовидной железы / А.Н. Барсуков // Материалы десятого Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. - Смоленск, 2002г. – С. 418.

80. Черкасов, В.А. Диагностика, лечение и профилактика послеоперационного рецидивного узлового зоба // Хирургия. – 2004г. – №4. – С. 20–23.

81. Шулутко, А.М. Рецидивный зуб и пути его профилактики [Текст] // Рос. мед. журн. – 2002г. - №3. - С. 17-19.
82. Шулутко, А.М. Склеротерапия доброкачественных образований щитовидной железы / В.И. Семиков, И.О. Куликов // Российский медицинский журнал. - 2010. - №5. - С. 23 – 24.
83. Щеголев, А.А. Реабилитация больных после хирургического лечения и чрескожной склерозирующей терапии этанолом узлового зоба восстановительной медицины / А.А. Ларин, О.Б. Когут, М.А. Коган, Н.Ю. Валетова, М.П. Марачева // Вестник. - 2008. - № 3 (25). - С. 69-71.
84. Achille, G Ultrasound-guided percutaneous laser ablation in treating symptomatic solid benign thyroid nodules: Our experience in 45 patients. / S. Zizzi, E. Di Stasio, A. Grammatica, L. Grammatica // Head Neck. - 2016 May; 38(5):677-82. doi: 10.1002/hed.23957. Epub 2015 Jun 24. PMID: 25522303.
85. Aghini-Lombardi, F. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. / L. Antonangeli, E. Martino // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – vol. 84. - №2. – P. 561-566.
86. Akbaba, G Cutaneous sinus formation is a rare complication of thyroid fine needle aspiration biopsy. / M. Omar, M. Polat, Ö. Özcan, A.K. Bellı, M. Şahan, N. Çullu // Case Rep Endocrinol. - 2014; 2014:923438. doi: 10.1155/2014/923438. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25548688; PMCID: PMC4274850.
87. Ali, S.Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology [Text]: atlas. / E. S. Cibas. // New York: Springer, 2010. – P. 116–121.
88. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. // AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules - Endocr. Pract. — 2006 — Vol. 12. — P. 63 — 102.
89. Anuwong, A. Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach: A Series of the First 60 Human Cases. // World J Surg. – 2016, Mar; 40(3):491-7. doi: 10.1007/s00268-015-3320-1. PMID: 26546193.

90. Anuwong, A. Neural Monitoring in Thyroid Surgery: Is it Evidence-Based? Is it Cost-Effective? / H.Y. Kim, G. Dionigi // *World J Surg.* 2016. - Nov;40(11). P. 2829-2830. doi: 10.1007/s00268-016-3513-2. PMID: 27091204.
91. Baek, J.H. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. // J.H. Lee, R. Valcavi, C.M. Pacella, H. Rhim, D.G. Na. // *Korean J Radiol.* – 2011, Sep-Oct;12(5):525-40. doi: 10.3348/kjr.2011.12.5.525. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21927553; PMCID: PMC3168793.
92. Barczyński, Five-year follow-up of a randomized clinical trial of unilateral thyroid lobectomy with or without postoperative levothyroxine treatment. / M.A. Konturek, F. Gołkowski, A. Hubalewska-Dydejczyk, S. Cichoń, W. Nowak // *World J Surg.* - 2010 Jun; 34(6):1232-8. doi: 10.1007/s00268-010-0439-y. PMID: 20130863.
93. Barczyński, M. International Neural Monitoring Study Group. External branch of the superior laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International Neural Monitoring Study Group standards guideline statement. / G.W. Randolph, C.R. Cernea, et al. // *Laryngoscope.* - 2013 Sep. - 123 Suppl 4. - S1-14. doi: 10.1002/lary.24301. PMID: 23832799.
94. Barile, A. Interventional radiology of the thyroid gland: critical review and state of the art. / S. Quarchioni, F. Bruno, A.M. Ierardi, F. Arrigoni, A.V. Giordano, S. Carducci, M. Varrassi, G. Carrafiello, F. Caranci, A. Splendiani, E. Di Cesare, C. Masciocchi. // *Gland Surg.* - 2018 Apr; 7(2):132-146. doi: 10.21037/gs.2017.11.17. PMID: 29770309; PMCID: PMC5938274.
95. Bartos, M. / K.Kuzdak, Kukulski et al. // *Wiad Lek.* – 2000. – 53. - 1-2. P. 22-29.
96. Billmann, F. Minimal-access video-assisted thyroidectomy for benign disease: a retrospective analysis of risk factors for postoperative complications. / T. Bokor-Billmann, H. Lapshyn, et al. // *Int J Surg.* – 2014. – Dec. - 12(12). – P. 1306-9. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.11.002. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25448650.
97. Billmann, F. Postoperative ulnar neuropathy is not necessarily iatrogenic: a prospective study on dynamic ulnar nerve dislocation at the elbow. / T. Bokor-

Billmann, C.A. Burnett, et al. // World J Surg. – 2014. – Aug. - 38(8). – P. 1978-83. doi: 10.1007/s00268-014-2508-0. PMID: 24668453.

98. Bryan, R.H. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. / K. Erik et al. // Thyroid. – 2016. - No26(1). – P. 1-147.

99. Calò, P.G. Risk factors in reoperative thyroid surgery for recurrent goitre: our experience. / G. Pisano, F. Medas, A. Tatti, M. Tuveri, A. Nicolosi // G Chir. -2012 Oct;33(10):335-8. PMID: 23095563.

100. Castro, M.R. Thyroid nodules and cancer: when to wait and watch, when to refer. / H. Gharib // Postgrad Med. – 2000. – vol. 107. - №1. – P. 113-124.

101. Cesareo, R. Thermal Ablation for Benign Thyroid Nodules: Radiofrequency. / G. Gaspa, M.A. Di, A. Casini, V. Pasqualini, R. Cianni // J. Endocrinol Thyroid Res. - 2017; 1(4): 555566. DOI:[10.19080/JETR.2017.01.555566](https://doi.org/10.19080/JETR.2017.01.555566)

102. Chang, H.S. Sclerotherapy with OK-432 for recurrent cystic thyroid nodule. / J.H. Yoon, W.J. Chung, C.S. Park // Yonsei Med. J. – 2009. - vol. 39. - №4. – P. 367-371. <https://doi.org/10.3349/ymj.1998.39.4.367>

103. Chen, H.H. Transcutaneous Sonography for Detection of the Cervical Vagus Nerve. / T.C. Chen, T.L. Yang, C.P. Wang // Ear Nose Throat J. -2019 Sep. - 23:145561319875432. doi: 10.1177/0145561319875432. Epub ahead of print. PMID: 31547704.

104. Deandrea, M. Long-Term Efficacy of a Single Session of RFA for Benign Thyroid Nodules: A Longitudinal 5-Year Observational Study. / P. Trimboli, F. Garino, A. Mormile, G. Magliona, M.J. Ramunni, L. Giovanella, P.P. Limone. // J Clin Endocrinol Metab. - 2019 Sep 1;104(9):3751-3756. doi: 10.1210/jc.2018-02808. PMID: 30860579.

105. Di Rienzo, G. Tracheal laceration after laser ablation of nodular goitre. // C. Surrente, C. Lopez, R. Quercia. // Interact Cardiovasc Thorac Surg. - 2012 Jan;14(1):115-6. doi: 10.1093/icvts/ivr008. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22108924; PMCID: PMC3420294.

106. Dionigi, G. Safety of energy based devices for hemostasis in thyroid surgery. / C.W. Wu, H.Y. Kim // *Gland Surg.* - 2016 Oct. - 5(5). P. 490-494. doi: 10.21037/gs.2016.09.01. PMID: 27867863; PMCID: PMC5106374.
107. Dionigi, G. Safety of neural monitoring in thyroid surgery. / G. Dionigi, F.Y. Chiang, H. Dralle, et al. // *Int J Surg.* 2013. - 11 Suppl 1. - S120-6. doi: 10.1016/S1743-9191(13)60031-X. PMID: 24380543.
108. Dralle, H. Minimally invasive compared with conventional thyroidectomy for nodular goitre. / A. Machens, P.N. Thanh // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* - 2014 Aug. - 28(4). – P. 589-99. doi: 10.1016/j.beem.2013.12.002. Epub 2013 Dec 27. PMID: 25047208.
109. Duke, W.S. Alternative approaches to the thyroid gland. / D.J. Terris // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2014. - Jun;43(2). – P. 459-74. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.009. PMID: 24891172.
110. Duke, W.S. Contemporary surgical techniques. / K. Chaung, D.J. Terris // *Otolaryngol Clin North Am.* – 2014. – Aug. - 47(4). – P. 529-44. doi: 10.1016/j.otc.2014.04.002. PMID: 25041956.
111. Ebrahimi, SRS. An Evidence-Based Review of Off-Label Uses of Polidocanol. / E. Enamzadeh, H. Babaei // *Curr Clin Pharmacol.* – 2017. - 12(4). P. 223-230. doi: 10.2174/1574884713666180223121828. PMID: 29473522.
112. Ergun, O. Intraarterial polidocanol injection for the treatment of peripheral arteriovenous malformations. / E. Atlı, B. Gulek, et al. // *Surg Today.* - 2014 Jul. - 44(7). – P. 1232-41. doi: 10.1007/s00595-013-0680-8. Epub 2013 Aug 2. PMID: 23904047.
113. Friedrich, T. The incidence of recurrent laryngeal nerve lesions after thyroid gland surgery - a retrospective analysis / M. Steinert, R. Keitel // *Zentralblatt für Chirurgie.* – 1998. – 123(1). – P. 25-29.
114. Funakoshi, H. Sclerotherapy using polidocanol foam for a giant splenic cyst. / H. Funakoshi, S. Shirane, J. Toda // *Radiol Case Rep.* - 2020 Jul. – 10. -15(9). – P. 1596-1600. doi: 10.1016/j.radcr.2020.06.046. PMID: 32685077; PMCID: PMC7355813.

115. Geach, T. Thyroid: Laser ablation of thyroid nodules is rapid, safe and effective. // *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Nov;11(11):631. doi: 10.1038/nrendo.2015.153. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26346955.
116. Gharib, H. AACE Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. / H. Gharib, E. Papini, R. Paschke // *Endocrine practice*. 2010 - Vol. 2. №1. - P. 78 – 84. <https://doi.org/10.4158/EP.16.3.468>
117. Gharib, H. American Association of Clinical Endocrinology and European Thyroid Association medical guideline for clinical practice for the diagnoses and management of thyroid nodules [Text] / H. Gharib [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2010. – No 16 (Suppl. 1). – P. 1–43.
118. Gibelin, H. Risk factors for recurrent nodular goiter after thyroidectomy for benign disease: case-control study of 244 patients. / M. Sierra, D. Mothes, P. Ingrand, P. Levillain, C. Jones, S. Hadjadj, F. Torremocha, R. Marechaud, J. Barbier, J.L. Kraimps. // *World J Surg*. 2004 Nov;28(11):1079-82. doi: 10.1007/s00268-004-7607-x. PMID: 15490059.
119. Gong, X. Efficacy and safety of ultrasound-guided percutaneous polidocanol sclerotherapy in benign cystic thyroid nodules: preliminary results. / Q. Zhou, F. Wang, W. Wu, X. Chen // *Int J Endocrinol*. - 2017; 2017: 8043429.
120. Gong, X. Efficacy and safety of ultrasound-guided percutaneous polidocanol sclerotherapy in benign predominantly cystic thyroid nodules: a prospective study. / Q. Zhou, S. Chen, F. Wang, W. Wu // *Curr Med Res Opin.* – 2017. – 33. – P. 1505– 1510.
121. Gough, I.R. Total thyroidectomy for management of thyroid disease. / D. Wilkinson // *World Journal of Surgery*. - 2000. - 24 (8). – P. 962 - 965.
122. Hakim Darail, NA. Gasless transaxillary endoscopic thyroidectomy: a decade on. *Surg Laparosc* / S.H. Lee, S.W. Kang, et al. // *Endosc Percutan Tech.* – 2014. - Dec;24(6). - e211-5. doi: 10.1097/SLE.0000000000000003. PMID: 24710266.
123. Hamburger, J.L. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2010. - vol. 50. - P. 1089-1093. <https://doi.org/10.1210/jcem-50-6-1089>

124. Haugen, B.R. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. E.K. Alexander, K.C. Bible, G.M. Doherty, S.J. Mandel, Y.E. Nikiforov, F. Pacini, G.W. Randolph, A.M. Sawka, M. Schlumberger, K.G. Schuff, S.I. Sherman, J.A. Sosa, D.L. Steward, R.M. Tuttle, L. Wartofsky. // 2015 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
125. Hu, Z.Y. Clinical analysis of reoperation for thyroid / Z.J. Zhang, C.J. Li // *Progress in Modern Biomedicine*. – 2017. - 17. – P. - 4086-4088.
126. Ji Hong, M. Radiofrequency ablation is a thyroid function-preserving treatment for patients with bilateral benign thyroid nodules. / J.H. Baek, Y.J. Choi, J.H. Lee, H.K. Lim, Y.K. Shong, S.J. Hong. // *J Vasc Interv Radiol*. - 2015 Jan;26(1):55-61. doi: 10.1016/j.jvir.2014.09.015. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25446422.
127. Jung, S.L. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Benign Thyroid Nodules: A Prospective Multicenter Study. / J.H. Baek, J.H. Lee, Y.K. Shong, J.Y. Sung, K.S. Kim, D. Lee, J.H. Kim, S.M. Baek, J.S. Sim, D.G. Na. // *Korean J Radiol*. - 2018 Jan-Feb;19(1):167-174. doi: 10.3348/kjr.2018.19.1.167. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29354014; PMCID: PMC5768499.
128. Kilinc, M. Percutaneous injection sclerotherapy with tetracycline hydrochloride in simple renal cysts. / O. Tufan, S. Guven, K. Odev, R. Gurbuz // *Int Urol Nephrol*. – 2008. - 40(3). – P. 609-13. doi: 10.1007/s11255-007-9316-5. Epub 2007 Dec 18. PMID: 18085424.
129. Kim, J.H. Guideline Committee for the Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. / J.H. Baek, H.K. Lim, H.S. Ahn, S.M. Baek, Y.J. Choi, S.R. Chung, E.J. Ha, S.Y. Hahn, S.L. Jung, D.S. Kim, S.J. Kim, Y.K. Kim, C.Y. Lee, J.H. Lee, K.H. Lee, Y.H. Lee, J.S. Park, H. Park, J.H. Shin, C.H. Suh, J.Y. Sung, J.S. Sim, I. Youn, M. Choi, D.G. Na // *Korean J Radiol*. - 2018 Jul-Aug;19(4):632-655. doi: 10.3348/kjr.2018.19.4.632. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29962870; PMCID: PMC6005940.

130. Kim, J.H. Radiofrequency ablation of low-risk small papillary thyroidcarcinoma: preliminary results for patients ineligible for surgery. / J.H. Baek, J.Y. Sung, H.S. Min, K.W. Kim, J.H. Hah, D.J. Park, K.H. Kim, B.Y. Cho, D.G. Na. // *Int J Hyperthermia*. – 2017, Feb 22;33(2):212-219. doi: 10.1080/02656736.2016.1230893. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27590679.
131. Kwak, J.Y. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. / K.H. Han, J.H. Yoon, et al. // *Radiology*. - 2011 Sep. - 260(3). – P. 892-9. doi: 10.1148/radiol.11110206. Epub 2011 Jul 19. PMID: 21771959.
132. Lee, J. Feasibility of Adjustable Electrodes for Radiofrequency Ablation of Benign Thyroid Nodules. / J.H. Shin, S.Y. Hahn, K.W. Park, J.S. Choi. // *Korean J Radiol*. – 2020, Mar;21(3):377-383. doi: 10.3348/kjr.2019.0724. PMID: 32090530; PMCID: PMC7039717.
133. Leight, George S. J. Nodular goiter and bening of thyroid; Sabiston. // *Textbook of surgery*. – 2004. – P. 626-632.
134. Lim, H.K. US-Guided Radiofrequency Ablation for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Efficacy and Safety in a Large Population. / S.J. Cho, J.H. Baek, K.D. Lee, C.W. Son, J.M. Son, S.M. Baek. // *Korean J Radiol*. – 2019, Dec;20(12):1653-1661. doi: 10.3348/kjr.2019.0192. Erratum in: *Korean J Radiol*. 2020 Apr;21(4):510. PMID: 31854153; PMCID: PMC6923213.
135. Lin Chen. Relationship between expression of EGFR and pathology of thyroid carcinoma. / Shi Huaigying, Song Shaobai, J. Jidong. // *Thyroid*. - November 1996 - vol. 6. - Suppl. 1. - P. – 7.
136. Liu, J. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation for benign solid thyroid nodule: a pilot study / F. Wu, Y. Sui, J. Hu. // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2013 Oct;33(10):1529-32. Chinese. PMID: 24144762.
137. Ma, S. Detection of the Single-Session Complete Ablation Rate by Contrast-Enhanced Ultrasound during Ultrasound-Guided Laser Ablation for Benign Thyroid Nodules: A Prospective Study. / P. Zhou, X. Wu, S. Tian, Y. Zhao. // *Biomed*

Res Int. - 2016; 2016:9565364. doi: 10.1155/2016/9565364. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27999819; PMCID: PMC5141549.

138. Marine, D. Etiology and prevention of simple goiter. // *Medicine*. – 2007. - vol. 3 – P. 453.

139. Mauri, G. Laser and radiofrequency ablations for benign and malignant thyroid tumors. / N. Gennaro, M.K. Lee, J.H. Baek. // *Int J Hyperthermia*. - 2019 Oct;36(2):13-20. doi: 10.1080/02656736.2019.1622795. PMID: 31537159.

140. Monzani, F. Surgical and pathological changes after percutaneous ethanol injection therapy of thyroid nodules. / N. Caraccio, F. Basolo, et al. // *Thyroid*. – 2000. – vol. 10. - № 12. – P. 1087-1092.

141. Offi, C. The Ablation of Thyroid Nodule's Afferent Arteries Before Radiofrequency Ablation: Preliminary Data. / S. Garberoglio, G. Antonelli, M.G. Esposito, U. Brancaccio, C. Misso, E. D'Ambrosio, D. Pace, S. Spiezia. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. - 2021 Feb 11;11:565000. doi: 10.3389/fendo.2020.565000. PMID: 33643218; PMCID: PMC7906008.

142. Oleg V. Seliverstov, Laser-induced interstitial thermotherapy in treatment of recurrent nodular goiter and thyroid cancer. / V.A. Privalov, A.V. Lappa, A.K. Demidov, A.B. Faizrakhmanov, N.N. Yarovoy. // *Proc. SPIE 4433, Laser-Tissue Interactions, Therapeutic Applications, and Photodynamic Therapy*. - 2001; <https://doi.org/10.1117/12.446523>

143. Pacella, C.M. US-guided percutaneous laser thermal ablation. / G. Bizzarri, S. Spiezia, A. Bianchini, R. Guglielmi, A. Crescenzi, S. Pacella, V. Toscano, E. Papini. // *Thyroid tissue: Radiology*. – 2004, Jul. - 232(1):272-80. doi: 10.1148/radiol.2321021368. Epub 2004 May 20. PMID: 15155898.

144. Pacini, F. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium / M. Schlumberger, H. Dralle et al. // *European J. of Endocr.* - 2006. - V. 154. - P. 787-803.

145. Padur, A.A. Safety and Effectiveness of Total Thyroidectomy and Its Comparison with Subtotal Thyroidectomy and Other Thyroid Surgeries: A Systematic Review. / N. Kumar, A. Guru, S.N. Badagabettu, S.R. Shanthakumar, M.B.

Virupakshamurthy, J. Patil. // J Thyroid Res. – 2016. - 2016:7594615. doi: 10.1155/2016/7594615. Epub 2016 Feb 24. PMID: 27006857; PMCID: PMC4783568.

146. Paile, J.V. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropine results a 10-year cohort study. / P. Maisonneuve, M.C. Shepard // Lancet. - 2001. - v. 358. - P. 861-865.

147. Papini, E. Laser, radiofrequency, and ethanol ablation for the management of thyroid nodules. / R. Gugliemi, C.M. Pacella. // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2016, Oct. - 23(5):400-6. doi: 10.1097/MED.0000000000000282. PMID: 27504993.

148. Park, H.S. Thyroid Radiofrequency Ablation: Updates on Innovative Devices and Techniques. / J.H. Baek, A.W. Park, S.R. Chung, Y.J. Choi, J.H. Lee. // Korean J Radiol. - 2017 Jul-Aug;18(4):615-623. doi: 10.3348/kjr.2017.18.4.615. Epub 2017 May 19. PMID: 28670156; PMCID: PMC5447637.

149. Piccioni, F. Anesthesia for Percutaneous Radiofrequency Tumor Ablation (PRFA): A Review of Current Practice and Techniques. / A. Poli, L.C. Templeton, T.W. Templeton, M. Rispoli, L. Vetrugno, D. Santonastaso, F. Valenza. // Local Reg Anesth. – 2019, Dec. - 4;12:127-137. doi: 10.2147/LRA.S185765. PMID: 31824190; PMCID: PMC6900282.

150. Pomorski, L. Hystologic changes in thyroid nodules after percutaneous ethanol injection in patients subsequently operated on due to new focal thyroid lesions. / M. Bartos // APMIS. – 2002. - vol. 110. - №2. - P. 172-176.

151. Qiu, XW Clinical analysis of bilateral thyroid lobectomy in the treatment of thyroid nodules / J Mod Med Health. – 2015. – 31. – P. 231-233.

152. Rabe, E. Sclerotherapy in venous malformation. / E. Rabe, F. Pannier // Phlebology. - 2013 Mar.28. - Suppl 1. – P. 188-91. doi: 10.1177/0268355513477282. PMID: 23482557.

153. Rosato, L. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. / N. Avenia, P. Bernante, M. De Palma, G. Gulino, P.G. Nasi, M.R. Pelizzo, L. Pezzullo. // World J Surg. - 2004 Mar;28(3):271-6. doi: 10.1007/s00268-003-6903-1. Epub 2004 Feb 17. PMID: 14961204.

154. Shan, H.L. Evaluation of efficacy of laser ablation of thyroid nodules by contrast-enhanced ultrasound. / D.Z. Zou, Q. Shao. J Southeast Univ (Med Sci Edi). - 2016. - 35: 36-40.

155. Sim, J.S. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: depicting early sign of regrowth by calculating vital volume. / J.H. Baek, J. Lee, W. Cho, S.I. Jung. // Int J Hyperthermia. - 2017, Dec;33(8):905-910. doi: 10.1080/02656736.2017.1309083. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28540795.

156. Sohn, S.Y. The Association of Overt and Subclinical Hyperthyroidism with the Risk of Cardiovascular Events and Cardiovascular Mortality: Meta-Analysis and Systematic Review of Cohort Studies. / E. Lee, M.K. Lee, J.H. Lee. // Endocrinol Metab (Seoul). - 2020, Dec;35(4):786-800. doi: 10.3803/EnM.2020.728. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33238332; PMCID: PMC7803602.

157. Solymosi, T. Treatment of recurrent nodular goiters with percutaneous ethanol injection: a clinical study of twelve patients. / I. Gál // Thyroid. - 2003 Mar;13(3):273-7. doi: 10.1089/105072503321582079. PMID: 12729476.

158. Spiezia, S. / G. Cerbone, A.P. Assanti et al. // J. Ultrasound Med. - 2000 Jan. - 19:1. - P. 39-40.

159. Studer, H. Multinodular goiter: much more to it than simply iodine deficiency. / M. Derwalhl // Baillieres best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. - 2000. - vol. 14. - P. 577-600.

160. Studer, H. Nodular goiter and goiter nodules: where iodine deficiency falls short of explaining the facts. / M. Derwalhl // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. - 2001. - vol. 109. - P. 250-260.

161. Tamhane, S. Retraction Note: Thyroid nodules update in diagnosis and management. / H. Gharib // Clin Diabetes Endocrinol. - 2016 Apr. - 14;2. - 10. doi: 10.1186/s40842-016-0025-9. PMID: 28707682; PMCID: PMC5471994.

162. Tamhane, S. Thyroid nodule update on diagnosis and management. / H. Gharib // Clin Diabetes Endocrinol. - 2016 Oct. - 3;2. - 17. doi: 10.1186/s40842-016-0035-7. PMID: 28702251; PMCID: PMC5471878.

163. Tian, K.Q. Application of recurrent laryngeal nerve exposure in recurrent nodular goiter reoperation / X.L. Lan, K.Q. Luo // *China Modern Doctor*. - 54 – 2016 . – P. 38-40 .
164. Toft, A.D. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - vol. 345. - P. 512-516.
165. Valcavi, R. Percutaneous laser ablation of cold benign thyroid nodules: a 3-year follow-up study in 122 patients. / F. Riganti, A. Bertani, D. Formisano, C.M. Pacella. // *Thyroid*. – 2010, Nov;20(11):1253-61. doi: 10.1089/thy.2010.0189. Epub 2010 Oct 7. PMID: 20929405.
166. Vidinov, K.N. Risk factors for recurrence and morbidity in reoperative thyroid surgery: a different point of view. / G.P. Georgiev. // *J Clin Exp Invest*. - 2013;4(4):417-21. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2013.04.0317>
167. Vuong, N.L. Radiofrequency Ablation for Benign Thyroid Nodules: 1-Year Follow-Up in 184 Patients. / L.Q. Dinh, H.T. Bang, T.T.M. Thuy, N.H. Bac, T.T. Vy. // *World J Surg*. - 2019 Oct;43(10):2447-2453. doi: 10.1007/s00268-019-05044-5. PMID: 31165252.
168. Wang, D.S. Causes and prevention strategies of recurrent laryngeal nerve injury in reopera-tive thyroid surgery / Huang, QX; Feng, P // *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*. – 2016. – 23. – P. 1513-1515 .
169. Wiltshire, J.J. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. / T.M. Drake, L. Uttley, S.P. Balasubramanian // *Thyroid*. - 2016 Nov. - 26(11). – P. 1541-1552. doi: 10.1089/thy.2016.0100. PMID: 27571228.
170. Wu, R. Ultrasound-guided radiofrequency ablation for papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of 198 patients. / Y. Luo, J. Tang, M. Yang, J. Li, Y. Zhang, M. Zhang. // *Int J Hyperthermia*. - 2020;37(1):168-174. doi: 10.1080/02656736.2019.1708480. PMID: 32026736.
171. Xiaohua, G. Comparison of Ultrasound-Guided Percutaneous Polidocanol Injection Versus Percutaneous Ethanol Injection for Treatment of Benign Cystic Thyroid Nodules. / W.Fang, D.Haiyan, C.Xiaojun, S.Bimin // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2018. - 37:6. – P. 1423-1429.

172. Xiaoyin, T. Risk Assessment and Hydrodissection Technique for Radiofrequency Ablation of Thyroid Benign Nodules. / L. Ping, C. Dan, D. Min, C. Jiachang, W. Tao, S. Yaoping, W. Zhi, Z. Bo. // J Cancer. - 2018 Aug 6;9(17):3058-3066. doi: 10.7150/jca.26060. PMID: 30210628; PMCID: PMC6134818.

173. Yasuda, K. Treatment of cystic lesions of the thyroid by ethanol instillation. / O. Ozaki, K. Sugino, et al. // World Journal Surgery. - 2012. – vol. 16. – P. 958-961.

174. Yavuz, H.C. Malignancy and Complication Rate in Reoperation of Recurrent Goiter / Mete, Turkan; Irak, Leyla // Gazi medical journal. – 2016. – 27(1). – P. 15-18.

175. Zhang, M. Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation Versus Surgery for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Results of Over 5 Years' Follow-Up. / R.P. Tufano, J.O. Russell, Y. Zhang, Y. Zhang, Z. Qiao, Y. Luo. // Thyroid. - 2020 Mar;30(3):408-417. doi: 10.1089/thy.2019.0147. Epub 2020 Feb 6. PMID: 31910107.

176. Zhou, B. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation for recurrent nodular goiter: a preliminary study / Q. Shao, D. Zou, // International journal of clinical and experimental medicine. – 2018. – 11(1). – P. 310-315 .

177. Zingrillo, M. Radioiodine and percutaneous ethanol injection in the treatment of large toxic thyroid nodule: a long-term study. / M. Torlontano, M.R. Ghiggi, V. Frusciante, A. Varraso, A. Liuzzi, V. Trischitta. // Thyroid. 2000 Nov;10(11):985-9. doi: 10.1089/thy.2000.10.985. PMID: 11128727.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АИТ – аутоимунный тиреоидит

АТ-ТГ - антитела к тиреоглобулину

АТ-ТПО - антитела к пероксидазе тиреоцитов

ВАШ - балльная визуальная аналоговая шкала (VAS = Visual Analogue Scale)

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнито-резонансная томография

СД – сахарный диабет

ТГ - тиреоглобулин

Т4 - тироксин

Т3 – трийодтиронин

ТТГ – тиреотропный гормон

ТПБ - тонкоигольная пункционно-аспирационная биопсия

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФА ЩЖ - функциональная автономия щитовидной железы

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЩЖ – щитовидная железа